

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-545552

(P2024-545552A)

(43)公表日 令和6年12月10日(2024.12.10)

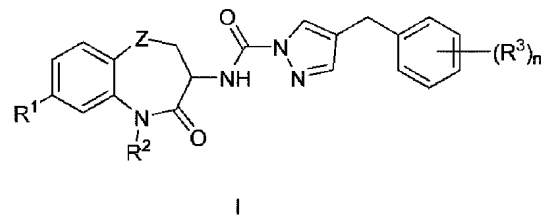
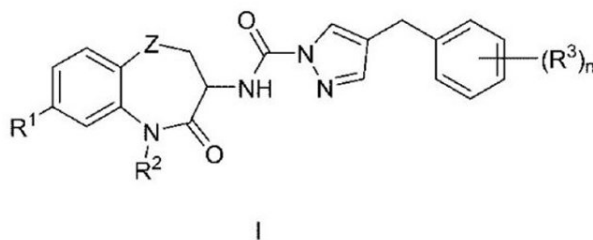
(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
C 0 7 D	413/12 (2006.01)	C 0 7 D	413/12	C S P 4 C 0 8 6
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14	4 H 0 4 9
C 0 7 D	491/107 (2006.01)	C 0 7 D	491/107	
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
		審査請求 有	予備審査請求 未請求	(全142頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-517518(P2024-517518)	(71)出願人	524104594	
(86)(22)出願日	令和4年9月18日(2022.9.18)		ビシケム カンパニー リミテッド	
(85)翻訳文提出日	令和6年5月20日(2024.5.20)		B I S I C H E M C O . , L T D .	
(86)国際出願番号	PCT/KR2022/013926		大韓民国 キョンギード 13486、ソ	
(87)国際公開番号	WO2023/043284		ンナムーシ、ブンダンーグ、パンギョー	
(87)国際公開日	令和5年3月23日(2023.3.23)		ロ 255ボンーギル、74、サード フ	
(31)優先権主張番号	63/245,282		ロアー	
(32)優先日	令和3年9月17日(2021.9.17)		3rd Fl., 74, Pangyo	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		-ro 255beon-gil, Bu	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	110003971	
			弁理士法人葛和国際特許事務所	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 R I P K 1 阻害剤として縮合したヘテロ環

(57)【要約】

本発明は、化学式 I で表される新規の置換されたヘテロ環、またはその薬剤学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体またはプロドラッグ、およびそのような化合物を含む組成物を提供する。提供された化合物は、R I P K 1 の阻害剤および治療方法として使用されることができる。

【化1】



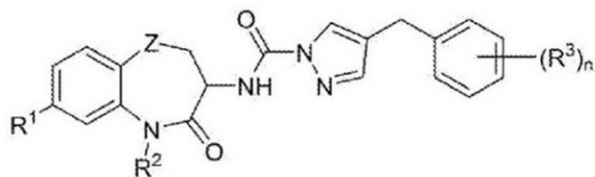
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 I による化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体、立体異性質体またはプロドラッグ：

【化学式 I】

【化 1】



10

【式中、 R^1 は $-O[(C_1-C_6)$ アルキル] NR^4R^5 、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O[gem-ジメチルヒドロキシ(C_1-C_6)$ アルキル]、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル $[(C_1-C_6)$ アルコキシ]、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル $[(C_3-C_6)$ シクロアルキル]、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル $[(C_3-C_6)$ シクロアルキル] ヒドロキシ、 $-O(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-O(C_3-C_6)$ ヒドロキシシクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル $-(hetAr^2)$ または $hetAr^3$ 、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル $-(hetCyc^1)$ または $hetCyc^2$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-OC(O)NR^4R^5$ 、 $-O[(C_1-C_3)$ アルキル] $C(O)NR^4R^5$ 、または

20

【化 2】



であり；

30

R^2 は H、 CD_3 であるか、または C_1-C_6 アルキルによって選択的に置換され；

それぞれの R^3 は独立して H、メチル、 CF_3 、ハロゲンまたはシアノであり；

n は 1、2 または 3 であり；

Z は CH_2 、 NR^2 、O または S であり；

R^4 は H または C_1-C_6 アルキルであり；

R^5 は H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ フルオロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ジフルオロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ トリフルオロアルキル、 $-gem-ジメチル(C_1-C_6)$ ヒドロキシ、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_2-C_6)$ ジヒドロキシアルキル、 $[(C_1-C_6)$ アルコキシ] (C_1-C_6) アルキル、 $[(C_1-C_6)$ アルコキシ] $-(C_1-C_6)$ アルコキシ $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル $[(C_1-C_6)$ アルコキシ]、 $-O(C_1-C_3)$ アルキル $[(C_3-C_6)$ シクロアルキル]、 Cyc^1 、 Ar^1 、 $-CH_2Ar^1$ 、 $hetCyc^1$ 、 $hetAr^2$ 、 $hetAr^3$ 、 $hetCyc^2$ (C_1-C_2) アルキル または $hetCyc^3$ (C_1-C_2) アルキル であるか；

40

または、 NR^4R^5 は環窒素原子、および選択的に N および O から選択される第 2 環ヘテロ原子を有する 4～6 員のヘテロ環を形成し、ここで前記環は (C_1-C_6) アルキル、OH、アルコキシおよび (C_1-C_6) ヒドロキシアルキルから独立して選択される少なくとも 1 つの置換基で選択的に置換され；

R^6 は H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-gem-$

50

ジメチルヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-(C_3 - C_6)$ ヒドロキシシクロアルキル、 $hetAr^2$ であり；

$hetAr^1$ は、2～3 個の環ヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリアル環であり、ここで前記環ヘテロ原子の少なくとも 1 つは N であり、前記環は ($C_1 - C_6$) アルキル、 NH_2 、($C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル) $NH-$ 、 $(HO)_2P(=O)OCH_2-$ 、($C_1 - C_6$) ヒドロキシアルキル、 Cyc^1 および ($C_1 - C_6$ アルキル) $COOH$ から選択される置換基で選択的に置換され；

Cyc^1 は、 $-(C_1 - C_4)$ アルキル、 OH 、 OCH_3 、 $COOH$ 、 $-(C_1 - C_4)$ アルキル) OH 、ハロゲンおよび CF_3 から独立して選択される少なくとも 1 つの置換基で選択的に置換される 3～6 員シクロアルキル環であり；

$hetCyc^1$ は、($C_1 - C_6$) アルキルから選択される置換基で選択的に置換される炭素連結された 4～6 員ヘテロ環であり；

$hetCyc^2$ は、環窒素原子、および選択的に、N および O から選択される第 2 環ヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロ環であり、ここで、前記環は ($C_1 - C_6$) アルキル、 OH 、($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロゲンおよびオキソから選択される置換基で選択的に置換され；

$hetCyc^3$ は、環窒素原子、および選択的に環酸素原子を有する架橋された 8 員ヘテロ環であり；

Ar^1 は、($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキルおよび CF_3 から独立して選択される少なくとも 1 つの置換基で選択的に置換されたフェニルであり；

$hetAr^2$ は、ハロゲン、 CF_3 、($C_1 - C_6$) アルキルおよび ($C_1 - C_6$) アルコキシから独立して選択される少なくとも 1 つの置換基で選択的に置換されたピリジルであり；

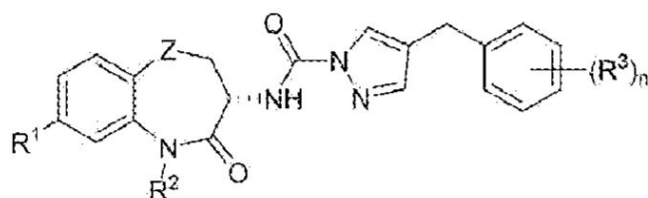
$hetAr^3$ は、N、O および S から独立して選択される 2～3 個の環ヘテロ原子を有し、($C_1 - C_6$) アルキルおよび OH で選択的に置換される 5 員ヘテロアリアルである。]

【請求項 2】

化学式 I は、化学式 II a および II b の絶対配列化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩をさらに含む、請求項 1 に記載の化合物：

【化学式 II a】

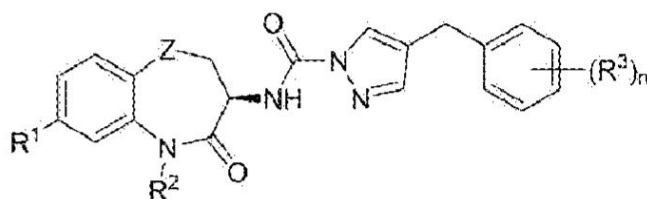
【化 3】



IIa

【化学式 II b】

【化 4】



IIb

【式中、 R^1 は $-O[(C_1-C_6) \text{ アルキル}] NR^4 R^5$ 、 $-O(C_1-C_6) \text{ アルキル}$ 、 $-O[\text{gem-ジメチルヒドロキシ}(C_1-C_6) \text{ アルキル}]$ 、 $-O(C_1-C_6) \text{ アルキル}[(C_1-C_6) \text{ アルコキシ}]$ 、 $-O(C_1-C_6) \text{ アルキル}[(C_3-C_6) \text{ シクロアルキル}]$ 、 $-O(C_1-C_6) \text{ アルキル}[(C_3-C_6) \text{ シクロアルキル}] \text{ ヒドロキシ}$ 、 $-O(C_3-C_6) \text{ シクロアルキル}$ 、 $-O(C_3-C_6) \text{ ヒドロキシシクロアルキル}$ 、 $-O(C_1-C_6) \text{ アルキル}-(hetAr^2 \text{ または } hetAr^3)$ 、 $-O(C_1-C_6) \text{ アルキル}-(hetCyc^1 \text{ または } hetCyc^2)$ 、 $-C(O) NR^4 R^5$ 、 $-OC(O) NR^4 R^5$ 、 $-O[(C_1-C_3) \text{ アルキル}] C(O) NR^4 R^5$ 、または【化5】

10



であり；

R^2 は H 、 CD_3 であるか、または C_1-C_6 アルキルによって選択的に置換され；

それぞれの R^3 は独立して H 、メチル、 CF_3 、ハロゲンまたはシアノであり；

n は 1、2 または 3 であり；

20

Z は CH_2 、 NR^2 、 O または S であり；

R^4 は H または C_1-C_6 アルキルであり；

R^5 は H 、 $-(C_1-C_6) \text{ アルキル}$ 、 $-(C_1-C_6) \text{ フルオロアルキル}$ 、 $-(C_1-C_6) \text{ ジフルオロアルキル}$ 、 $-(C_1-C_6) \text{ トリフルオロアルキル}$ 、 $-\text{gem-ジメチル}(C_1-C_6) \text{ ヒドロキシ}$ 、 $-(C_1-C_6) \text{ ヒドロキシアルキル}$ 、 $-(C_2-C_6) \text{ ジヒドロキシアルキル}$ 、 $[(C_1-C_6) \text{ アルコキシ}](C_1-C_6) \text{ アルキル}$ 、 $[(C_1-C_6) \text{ アルコキシ}]-[(C_1-C_6) \text{ アルコキシ}]-O(C_1-C_6) \text{ アルキル}$ 、 $-O(C_1-C_6) \text{ アルキル}$ 、 $-O(C_1-C_6) \text{ ヒドロキシアルキル}$ 、 $-O(C_1-C_6) \text{ アルキル}[(C_1-C_6) \text{ アルコキシ}]$ 、 $-O(C_1-C_3) \text{ アルキル}[(C_3-C_6) \text{ シクロアルキル}]$ 、 Cyc^1 、 Ar^1 、 $-CH_2Ar^1$ 、 $hetCyc^1$ 、 $hetAr^2$ 、 $hetAr^3$ 、 $hetCyc^2$ (C_1-C_2) アルキル—または $hetCyc^3$ (C_1-C_2) アルキル—であるか；

30

または、 $NR^4 R^5$ は環窒素原子、および選択的に N および O から選択される第 2 環ヘテロ原子を有する 4～6 員ヘテロ環を形成し、ここで前記環は $(C_1-C_6) \text{ アルキル}$ 、 OH 、アルコキシおよび $(C_1-C_6) \text{ ヒドロキシアルキル}$ から独立して選択される少なくとも 1 つの置換基で選択的に置換され；

R^6 は H 、 $-(C_1-C_6) \text{ アルキル}$ 、 $-(C_3-C_6) \text{ シクロアルキル}$ 、 $-\text{gem-ジメチルヒドロキシ}(C_1-C_6) \text{ アルキル}$ 、 $-(C_3-C_6) \text{ ヒドロキシシクロアルキル}$ 、 $hetAr^2$ である】。

【請求項 3】

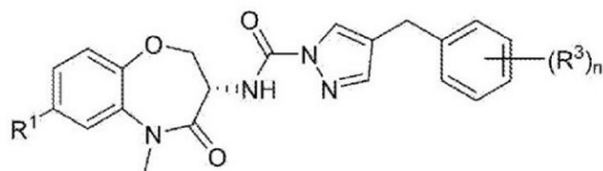
40

化学式 IIa は、化学式 III の化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩をさらに含む、請求項 2 に記載の化合物：

【化学式 III 】

50

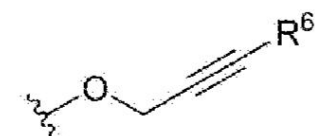
【化 6】



III

【式中、 R^1 は $-O[(C_1-C_6)$ アルキル] NR^4R^5 、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O$ [gem-ジメチルヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル]、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル $[(C_1-C_6)$ アルコキシ]、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル $[(C_3-C_6)$ シクロアルキル]、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル $[(C_3-C_6)$ シクロアルキル] ヒドロキシ、 $-O(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-O(C_3-C_6)$ ヒドロキシシクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル- $(hetAr^2$ または $hetAr^3)$ 、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル- $(hetCyc^1$ または $hetCyc^2)$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-OC(O)NR^4R^5$ 、 $-O[(C_1-C_3)$ アルキル] $C(O)NR^4R^5$ 、または

10



20

であり；

それぞれの R^3 は独立して H、メチル、 CF_3 、ハロゲンまたはシアノであり；

n は 1、2 または 3 であり；

R^4 は H または C_1-C_6 アルキルであり；

R^5 は H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ フルオロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ジフルオロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ トリフルオロアルキル、 $-gem$ -ジメチル (C_1-C_6) ヒドロキシ、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_2-C_6)$ ジヒドロキシアルキル、 $[(C_1-C_6)$ アルコキシ] (C_1-C_6) アルキル-、 $[(C_1-C_6)$ アルコキシ] $-[(C_1-C_6)$ アルコキシ] $-(C_1-C_6)$ アルキル-、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル $[(C_1-C_6)$ アルコキシ]、 $-O(C_1-C_3)$ アルキル $[(C_3-C_6)$ シクロアルキル]、 Cyc^1 、 Ar^1 、 $-CH_2Ar^1$ 、 $hetCyc^1$ 、 $hetAr^2$ 、 $hetAr^3$ 、 $hetCyc^2$ (C_1-C_2) アルキル-または $hetCyc^3$ (C_1-C_2) アルキル-であるか；

30

または、 NR^4R^5 は環窒素原子、および選択的に N および O から選択される第 2 環ヘテロ原子を有する 4～6 員のヘテロ環を形成し、ここで前記環は (C_1-C_6) アルキル、OH、アルコキシおよび (C_1-C_6) ヒドロキシアルキルから独立して選択される少なくとも 1 つの置換基で選択的に置換され；

40

R^6 は H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-gem$ -ジメチルヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 $-(C_3-C_6)$ ヒドロキシシクロアルキル、 $hetAr^2$ である】。

【請求項 4】

薬剤学的に有効な量の、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグ、および薬剤学的に許容可能な担体を含む、薬剤学的組成物。

【請求項 5】

50

疾患が炎症およびネクロプトーシスの両方に関連する、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物の用途。

【請求項 6】

疾患が炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎を含む）、乾癬、全身性エリテマトーデス（SLE）、シェーグレン症候群、全身経皮症、抗リン脂質症候群（APS）、血管炎、網膜剥離、色素性網膜炎、関節炎（関節リウマチ）、脊椎関節炎、痛風、変形性関節症および全身型若年性特発性関節炎（SjIA）を含む）、肝損傷／疾患（非アルコール性脂肪肝炎、アルコール性脂肪肝炎、自己免疫肝炎、自己免疫肝胆道疾患、原発性硬化性胆管炎（PSC）、アセトアミノフェン毒性、肝毒性）、腎損傷／傷害（腎臓炎、腎移植、手術、腎毒性薬物投与）、急性腎損傷（AKI）、セリアック病（Celiac disease）、自己免疫性特発性血小板減少性紫斑症、全身炎症反応症候群（SIRS）、アテローム性動脈硬化症または脳血管事故（CVA、脳卒中）である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物の用途。

10

【請求項 7】

疾患がパーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、パーキンソンプラス症候群、タウ病症、アルツハイマー病、前頭側頭葉認知症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄筋萎縮症、原発性側索硬化症、ハンチントン病、虚血、脳卒中、頭蓋内出血、脳出血、筋肉栄養症、進行性筋萎縮症、進行性筋萎縮症、偽性球麻痺、脊髄筋萎縮症、遺伝性筋萎縮症、末梢神経病症、進行性核上性麻痺、皮質基底退化、多発性硬化症、または脱髄鞘性疾患である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物の用途。

20

【請求項 8】

疾患が膵臓癌、膵臓の転移性腺癌腫、膵管腺癌腫、中皮腫、黒色腫、直腸癌、急性骨髄性白血病、転移、膠芽腫、乳癌、胆嚢癌、透明細胞腎癌腫、または非小細胞肺癌腫である、請求項 1～3 項のいずれか一項に記載の化合物の用途。

【請求項 9】

RIPK1 酵素の阻害方法として、前記酵素を阻害するのに十分な量の、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体、またはプロドラッグと前記 RIPK1 酵素とを接触させる段階を含む、方法。

【請求項 10】

RIPK1 媒介された疾患または障害の治療方法であって、治療を必要とする個体に、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体、またはプロドラッグを含む有効量の組成物を投与する段階を含み、前記疾患または障害は、炎症性疾患および神経変性疾患から選択される、方法。

30

【請求項 11】

前記疾患は、炎症性疾患からなる群から選択される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 12】

前記疾患は、神経変性疾患からなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 13】

前記疾患は、癌からなる群から選択される、請求項 8 に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、受容体－相互作用タンパク質－1（RIP1）キナーゼ媒介疾患または障害の阻害剤であり、治療剤として使用される一連の置換されたヘテロ環式化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

受容体－相互作用タンパク質－1（RIP1）キナーゼは、RIPK1、RIP1 または RIP と呼ばれるセリン／スレオニンタンパク質キナーゼである。RIP1 キナーゼは

50

、細胞の生死に重要な役割を果たす。RIP1はアポトーシスおよび非アポトーシスの細胞の死滅に関与する；細胞の自滅壊死（necroptosis）[1]。TNF受容体1（TNFR1）、FASおよびTRAIL受容体2（TRAILR2）の細胞内ドメインは、死滅ドメイン（DD）を一緒に含み、これらはリガンド腫瘍壊死因子アルファ（TNF α ）、Fasリガンド（FASL）およびTRAILによって刺激されてRIP1を募集し、そのDDをRIP1に結合させる。TNF α によるTNFR1の刺激は、NF- κ Bの活性化を誘導する複合体Iの形成を誘導し、これはRIP1活性化を調節する上で重要な役割を果たし、重要な細胞生存プログラムを活性化する[2]。RIP1活性化は、RIP1-TNF受容体結合死滅ドメインタンパク質（TRADD）-FAS-結合DDタンパク質（FADD）-カスパーゼ8複合体（複合体IIa）の形成によって細胞死滅経路につながることもあり、これはカスパーゼ活性化を刺激してRIPK1-依存性アポトーシス（RDA）につながる[3~9]。カスパーゼ-8活性が遮断されると、募集されたタンパク質受容体-相互作用セリン／トレオニン-タンパク質キナーゼ3（RIPK3）キナーゼは、RIP1-RIP3-混合系キナーゼドメイン様（MLKL）複合体（複合体IIb）の形成を誘導してネクロプトーシスを誘導し、これは細胞溶解および細胞膜の破壊を誘導する[10~11]。

10

【0003】

ネクロプトーシスおよびRIP1は、胚の発達中に重要なチェックポイントとして役割を果たしてきた。ネクロプトーシスおよびRIP1の活性化は重要な病理学的メカニズムを示し、細胞死滅および炎症を媒介することによってほとんどのヒト疾患に関与することができる。ネクロプトーシスはまた、中枢神経系（CNS）疾患、アテローム性動脈硬化症、ハンチントン病、大腸炎、脂肪肝炎、急性肝炎、脳卒中、心筋梗塞、腸上皮および皮膚の病因障害と関連していることがある。したがって、ネクロプトーシス阻害剤は、臨床薬物開発において重要な役割を果たす。[12~14]

20

【0004】

ネクロプトーシスは、RIP1キナーゼまたはRIP3キナーゼを非活性化することによって阻害されることができる。最初に使用され、一般的に使用されるネクロプトーシスの阻害剤は、RIP1-阻害剤ネクロスタチン-1（Nec-1）である。Nec-1は*in vitro*および*in vivo*で効能が証明された。Nec-1は腎臓および脳虚血／再灌流損傷、ConA-誘発肝炎、DSS-誘発大腸炎を改善し、マウス（murine）研究でハンチントン病の症状を減少させた[15~19]。

30

【0005】

本発明の新規の化合物はRIP1キナーゼ活性を阻害し、したがって炎症および／またはネクロプトーシスの細胞死に関連する疾患および／または病態の治療に有用になると予想される[20]。

最近、RIP1キナーゼ阻害剤は、ネクロスタチン類の化合物と構造的に異なる[21-22]。

前記引用した参考文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に取り入れられる：

【0006】

1. 文献 [Degterev, A., Hitomi, J., Germesheid, M., Ch'en, I., Korkina, O., Teng, X., Abbott, D., Cuny, G., Yuan, C., Wagner, G., Hedrick, S., Gerber, S., Lugovskoy, A. and Yuan, J. Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. Nat Chem Biol. 4, 313-321 (2008)] .

40

【0007】

2. 文献 [Ofengeim, D. and Yuan, J. Regulation of RIP1 kinase signalling at the crossroads of inflammation and cell death. Nat. Re

50

v. Mol. Cell Biol. 14, 727–736 (2013)] .
[0008]

3. 文献 [Shan, B. , Pan, H. , Najafov, A. and Yuan, J. Necroptosis in development and disease s. Genes Dev. 32, 327–340 (2018)] .
[0009]

4. 文献 [Vanden Berghe, T. , Linkermann, A. , Jouan-Lanhouet, S. , Walczak, H. and Vandenabeele, P. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. Nature reviews. Molecular cell biology. 15, 135–147 (2014)] .

[0010]

5. 文献 [Newton, K. RIPK1 and RIPK3: critical regulators of inflammation and cell death. Trends in cell biology. 25, 347–353 (2015)] .

[0011]

6. de Almagro, M. C. and Vucic, D. Necroptosis: Pathway diversity and characteristics. Semin Cell Dev Biol. 39, 56–62 (2015) .

[0012]

7. 文献 [O' Donnell, M. A. , Legarda-Addison, D. , Skountzos, P. , Yeh, W. C. and Ting, A. T. Ubiquitination of RIPL regulates an NF- κ B-independent cell-death switch in TNF signaling. Curr Biol. 17, 418–424 (2007)] .

[0013]

8. 文献 [Feoktistova, M. , Geserick, P. , Kellert, B. , Dimitrova, D. P. , Langlais, C. , Hupe, M. , Cain, K. , MacFarlane, M. , Hacker, G. and Leverkus, M. cIAPs block Ripoptosome formation, a RIPL/caspase-8 containing intracellular cell death complex differentially regulated by cFLIP isoforms. Molecular cell. 43, 449–463 (2011)] .

[0014]

9. 文献 [Bertrand, M. J. , Milutinovic, S. , Dickson, K. M. , Ho, W. C, Boudreault, A. , Durkin, J. , Gillard, J. W. , Jaquith, J. B. , Morris, S. J. and Barker, P. A. cIAP1 and cIAP2 facilitate cancer cell survival by functioning as E3 ligases that promote RIPL ubiquitination. Mol Cell. 30, 689–700 (2008)] .

[0015]

10. 文献 [Cho, Y. S. , Challa, S. , Moquin, D. , Geng, R. , Ray, T. D. , Guildford, M. and Chan, F. K. P. Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. C

10

20

30

40

50

ell. 137, 1112–1123 (2009)] .

[0016]

11. 文献 [Sun, L. , Wang, H. , Wang, Z. , He, S. , Chen, S. , Liao, D. , Wang, L. , Yan, J. , Liu, W. , Lei, X. and Wang, X. Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase. Cell. 148, 213–227 (2012)] .

[0017]

12. 文献 [Zhao, J. , Jitkaew, S. , Cai, Z. , Choksi, S. , Li, Q. , Luo, J. and Liu, Z. G. Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 109, 5322–5327 (2012)] .

10

[0018]

13. 文献 [Sun, L. , Wang, H. , Wang, Z. , He, S. , Chen, S. , Liao, D. , Wang, L. , Yan, J. , Liu, W. , Lei, X. and Wang, X. Mixed Lineage Kinase Domain-like Protein Mediates Necrosis Signaling Downstream of RIP3 Kinase. Cell. 148, 213–227 (2012)] .

20

[0019]

14. 文献 [Linkermann, A. and Green, D. R. Necroptosis. The New England journal of medicine. 370, 455–465 (2014)] .

[0020]

15. 文献 [Degterev, A. , Huang, Z. , Boyce, M. , Li, Y. , Jagtap, P. , Mizushima, N. Cuny, G. D. , Mitchison, T. J. , Moskowitz, M. A. and Yuan, J. Chemical Inhibitor of Nonapoptotic Cell Death with Therapeutic Potential for Ischemic Brain Injury. Nat. Chem. Biol. 1, 112–119 (2005)] .

30

[0021]

16. 文献 [Linkermann, A. , Brasen, J. H. , Himmerkus, N. , Liu, S. , Huber, T. B. , Kunzendorf, U. and Krautwald, S. Rip1 (Receptor-Interacting Protein Kinase 1) Mediates Necroptosis and Contributes to Renal Ischemia/Reperfusion Injury. Kidney Int. 81, 751–761 (2012)] .

40

[0022]

17. 文献 [Jouan-Lanhuet, S. , Arshad, M. I. , Piquet-Pellorce, C. , Martin-Chouly, C. , Le Moigne-Muller, G. , Van Herreweghe, F. , Takahashi, N. , Sargent, O. , Lagadic-Gossmann, D. and Vandenabeele, P. TRAIL Induces Necroptosis Involving RIPK1/RIPK3-Dependent PARP-1 Ac

50

tivation. Cell Death Differ. 19, 2003–2014 (2012)] .

【0023】

18. 文献 [Gunther, C., Martini, E., Wittkopf, N., Amann, K., Weigmann, B., Neumann, H., Waldner, M. J., Hedrick, S. M., Tenzer, S. and Neurath, M. F. Caspase-8 Regulates TNF-Alpha-Induced Epithelial Necroptosis and Terminal Ileitis. Nature. 477, 335–339 (2011)] .

【0024】

19. 文献 [Zhu, S., Zhang, Y., Bai, G. and Li, H. Necrostatin-1 Ameliorates Symptoms in R6/2 Transgenic Mouse Model of Huntington's Disease. Cell. Death Dis. 2, e115 (2011)] .

【0025】

20. 文献 [Newton, K., Dugger, D. L., Wickliffe, K. E., Kapoor, N., de Almagro, M. C, Vucic, D., Komuves, L., Ferrando, R. E., French, D. M., Webster, J., Roose-Girma, M., Warming, S. and Dixit, V. M. Activity of protein kinase RIPK3 determines whether cells die by necroptosis or apoptosis. Science. 343, 1357–1360 (2014)] .

【0026】

21. 文献 [Harris, P. A., Bandyopadhyay, D., Berger, S. B., Campobasso, N., Capriotti, C. A., Cox, J. A., Dare, L., Finger, J. N., Hoffman, S. J., Kahler, K. M., Lehr, R., Lich, J. D., Nagilla, R., Nolte, R. T., Ouellette, M. T., Pao, C. S., Schaeffer, M. C, Smallwood, A., Sun, H. H., Swift, B. A., Totoritis, R. D., Ward, P., Marquis, R. W., Bertin, J. and Gough, P. J. Discovery of Small Molecule RIPL Kinase Inhibitors for the Treatment of Pathologies Associated with Necroptosis. ACS medicinal chemistry letters. 4, 1238–1243 (2013)] .

【0027】

22. 文献 [Najjar, M., Suebsuwong, C, Ray, S. S., Thapa, R. J., Maki, J. L., Nogusa, S., Shah, S., Saleh, D., Gough, P. J., Bertin, J., Yuan, J., Balachandran, S., Cuny, G. D. and Degterev, A. Structure Guided Design of Potent and Selective Ponatinib-Based Hybrid Inhibitors for RIPK1. Cell Rep. 24, 1850–1860 (2015)] .

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0028】

本発明は、化学式Ⅰの化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグを提供する。

【化学式Ⅰ】

10

20

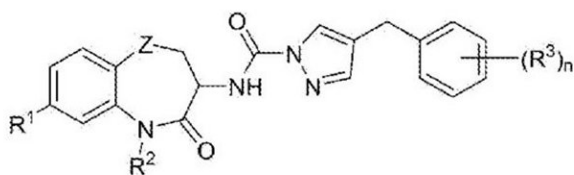
30

40

50

【0029】

【化1】



I

式中、

10

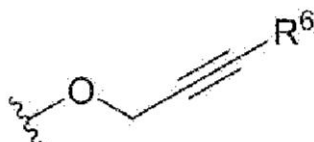
【0030】

R¹は-O[(C₁-C₆)アルキル]NR⁴R⁵、-O(C₁-C₆)アルキル、-O[gem-ジメチルヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル]、-O(C₁-C₆)アルキル[(C₁-C₆)アルコキシ]、-O(C₁-C₆)アルキル[(C₃-C₆)シクロアルキル]、-O(C₁-C₆)アルキル[(C₃-C₆)シクロアルキル]ヒドロキシ、-O(C₃-C₆)シクロアルキル、-O(C₃-C₆)ヒドロキシシクロアルキル、-O(C₁-C₆)アルキル-(hetAr²またはhetAr³)、-O(C₁-C₆)アルキル-(hetCyc¹またはhetCyc²)、-C(O)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-O[(C₁-C₃)アルキル]C(O)NR⁴R⁵、または

20

【0031】

【化2】



であり；

R²はH、CD₃であるか、またはC₁-C₆アルキルによって選択的に置換され；

それぞれのR³は独立してH、メチル、CF₃、ハロゲンまたはシアノであり；

nは1、2または3であり；

30

ZはCH₂、NR²、OまたはSであり；

R⁴はHまたはC₁-C₆アルキルであり；

【0032】

R⁵はH、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)フルオロアルキル、-(C₁-C₆)ジフルオロアルキル、-(C₁-C₆)トリフルオロアルキル、-gem-ジメチル(C₁-C₆)ヒドロキシ、-(C₁-C₆)ヒドロキシアルキル、-(C₂-C₆)ジヒドロキシアルキル、[(C₁-C₆)アルコキシ](C₁-C₆)アルキル、[(C₁-C₆)アルコキシ]-[(C₁-C₆)アルコキシ]-(C₁-C₆)アルキル、-O(C₁-C₆)アルキル、-O(C₁-C₆)ヒドロキシアルキル、-O(C₁-C₆)アルキル[(C₁-C₆)アルコキシ]、-O(C₁-C₃)アルキル[(C₃-C₆)シクロアルキル]、Cyc¹、Ar¹、-CH₂Ar¹、hetCyc¹、hetAr²、hetAr³、hetCyc²(C₁-C₂)アルキル-またはhetCyc³(C₁-C₂)アルキル-であるか；

40

【0033】

または、NR⁴R⁵は環窒素原子、および選択的にNおよびOから選択される第2環ヘテロ原子を有する4～6員のヘテロ環を形成し、ここで前記環は(C₁-C₆)アルキル、OH、アルコキシおよび(C₁-C₆)ヒドロキシアルキルから独立して選択される少なくとも1つの置換基で選択的に置換され；

【0034】

R⁶はH、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₆)シクロアルキル、-gem-

50

ジメチルヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-(C_3 - C_6)$ ヒドロキシシクロアルキル、 $hetAr^2$ であり；

【0035】

$hetAr^1$ は、2～3 個の環ヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリール環であり、ここで前記環ヘテロ原子の少なくとも 1 つは N であり、前記環は ($C_1 - C_6$) アルキル、 NH_2 、($C_1 - C_6$ ヒドロシアルキル) $NH-$ 、 $(HO)_2P(=O)OCH_2-$ 、($C_1 - C_6$) ヒドロシアルキル、 Cyc^1 および ($C_1 - C_6$ アルキル) $COOH$ から選択される置換基で選択的に置換され；

【0036】

Cyc^1 は $-(C_1 - C_4$ アルキル)、 OH 、 OCH_3 、 $COOH$ 、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) OH 、ハロゲンおよび CF_3 から独立して選択される少なくとも 1 つの置換基で選択的に置換される 3～6 員シクロアルキル環であり；

$hetCyc^1$ は、($C_1 - C_6$) アルキルから選択される置換基で選択的に置換される炭素-連結された 4～6 員ヘテロ環であり；

【0037】

$hetCyc^2$ は、環窒素原子、および選択的に N および O から選択される第 2 環ヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロ環であり、ここで、前記環は ($C_1 - C_6$) アルキル、 OH 、($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロゲンおよびオキソから選択される置換基で選択的に置換され；

$hetCyc^3$ は、環窒素原子、および選択的に環酸素原子を有する架橋された 8 員ヘテロ環であり；

【0038】

Ar^1 は、($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキルおよび CF_3 から独立して選択される少なくとも 1 つの置換基で選択的に置換されたフェニルであり；

【0039】

$hetAr^2$ は、ハロゲン、 CF_3 、($C_1 - C_6$) アルキルおよび ($C_1 - C_6$) アルコキシから独立して選択される少なくとも 1 つの置換基で選択的に置換されたピリジルであり；

【0040】

$hetAr^3$ は、N、O および S から独立して選択される 2～3 個の環ヘテロ原子を有し、($C_1 - C_6$) アルキルおよび OH で選択的に置換される 5 員ヘテロアリールである。

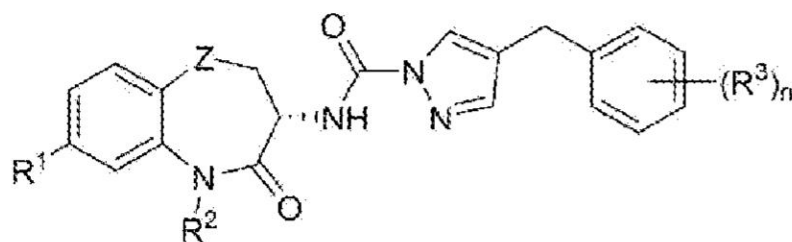
【0041】

化学式 I の化合物は、化学式 II a および II b の絶対配列化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体またはプロドラッグをさらに含む；

〔化学式 II a〕

【0042】

〔化 3〕



IIa

10

20

30

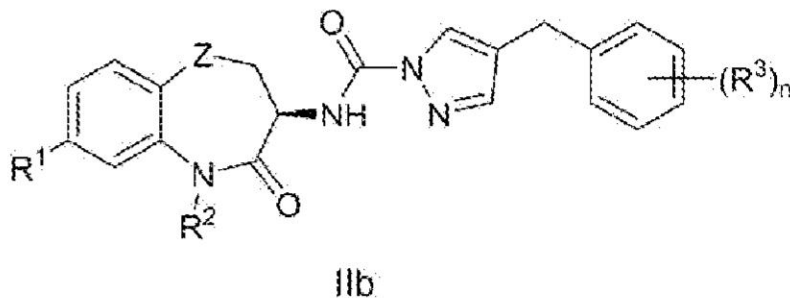
40

50

〔化学式 I I b〕

〔0043〕

〔化4〕



10

式中、

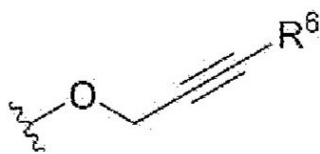
〔0044〕

R¹は-O[(C₁-C₆)アルキル]NR⁴R⁵、-O(C₁-C₆)アルキル、-O[gem-ジメチルヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル]、-O(C₁-C₆)アルキル[(C₁-C₆)アルコキシ]、-O(C₁-C₆)アルキル[(C₃-C₆)シクロアルキル]、-O(C₁-C₆)アルキル[(C₃-C₆)シクロアルキル]ヒドロキシ、-O(C₃-C₆)シクロアルキル、-O(C₃-C₆)ヒドロキシシクロアルキル、
-O(C₁-C₆)アルキル-(hetAr²またはhetAr³)、-O(C₁-C₆)アルキル-(hetCyc¹またはhetCyc²)、-C(O)NR⁴R⁵、-OC(O)NR⁴R⁵、-O[(C₁-C₃)アルキル]C(O)NR⁴R⁵、または

20

〔0045〕

〔化5〕



30

であり；

R²はH、CD₃であるか、またはC₁-C₆アルキルによって選択的に置換され；

それぞれのR³は独立してH、メチル、CF₃、ハロゲンまたはシアノであり；

nは1、2または3であり；

ZはCH₂、NR²、OまたはSであり；

R⁴はHまたはC₁-C₆アルキルであり；

〔0046〕

R⁵はH、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)フルオロアルキル、-(C₁-C₆)ジフルオロアルキル、-(C₁-C₆)トリフルオロアルキル、-gem-ジメチル(C₁-C₆)ヒドロキシ、-(C₁-C₆)ヒドロキシアルキル、-(C₂-C₆)ジヒドロキシアルキル、[(C₁-C₆)アルコキシ](C₁-C₆)アルキル、[(C₁-C₆)アルコキシ]-[(C₁-C₆)アルコキシ]-(C₁-C₆)アルキル、-O(C₁-C₆)アルキル、-O(C₁-C₆)ヒドロキシアルキル、-O(C₁-C₆)アルキル[(C₁-C₆)アルコキシ]、-O(C₁-C₃)アルキル[(C₃-C₆)シクロアルキル]、Cyc¹、Ar¹、-CH₂Ar¹、hetCyc¹、hetAr²、hetAr³、hetCyc²(C₁-C₂)アルキル-またはhetCyc³(C₁-C₂)アルキル-であるか；

40

〔0047〕

または、NR⁴R⁵は環窒素原子、および選択的にNおよびOから選択される第2環へ

50

テロ原子を有する 4～6 員のヘテロ環を形成し、ここで前記環は (C₁－C₆) アルキル、OH、アルコキシおよび (C₁－C₆) ヒドロキシアルキルから独立して選択される少なくとも 1 つの置換基で選択的に置換され；

【0048】

R⁶ は H、－(C₁－C₆) アルキル、－(C₃－C₆) シクロアルキル、－gem－ジメチルヒドロキシ(C₁－C₆) アルキル、－(C₃－C₆) ヒドロキシシクロアルキル、hetAr² である。

【0049】

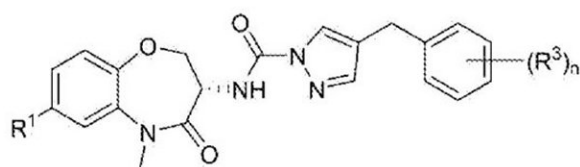
特定の実施形態において、本発明は、化学式 III の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグを提供する

10

【化学式 III】

【0050】

【化 6】



III

20

式中、

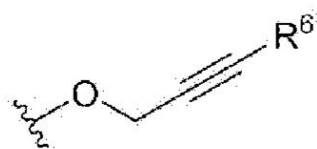
【0051】

R¹ は－O[(C₁－C₆) アルキル]NR⁴R⁵、－O(C₁－C₆) アルキル、－O[gem－ジメチルヒドロキシ(C₁－C₆) アルキル]、－O(C₁－C₆) アルキル[(C₁－C₆) アルコキシ]、－O(C₁－C₆) アルキル[(C₃－C₆) シクロアルキル]、－O(C₁－C₆) アルキル[(C₃－C₆) シクロアルキル]ヒドロキシ、－O(C₃－C₆) シクロアルキル、－O(C₃－C₆) ヒドロキシシクロアルキル、－O(C₁－C₆) アルキル－(hetAr² または hetAr³)、－O(C₁－C₆) アルキル－(hetCyc¹ または hetCyc²)、－C(O)NR⁴R⁵、または

30

【0052】

【化 7】



であり；

40

それぞれの R³ は独立して H、メチル、CF₃、ハロゲンまたはシアノであり；

n は 1、2 または 3 であり；

R⁴ は H または C₁－C₆ アルキルであり；

【0053】

R⁵ は H、－(C₁－C₆) アルキル、－(C₁－C₆) フルオロアルキル、－(C₁－C₆) ジフルオロアルキル、－(C₁－C₆) トリフルオロアルキル、－gem－ジメチル(C₁－C₆) ヒドロキシ、－(C₁－C₆) ヒドロキシアルキル、－(C₂－C₆) ジヒドロキシアルキル、[(C₁－C₆) アルコキシ](C₁－C₆) アルキル－、[(C₁－C₆) アルコキシ]－[(C₁－C₆) アルコキシ]－(C₁－C₆) アルキル－、－O(C₁－C₆) アルキル、－O(C₁－C₆) ヒドロキシアルキル、－O(C₁

50

—C₆) アルキル [(C₁—C₆) アルコキシ]、—O (C₁—C₃) アルキル [(C₃—C₆) シクロアルキル]、Cyc¹、Ar¹、—CH₂Ar¹、hetCyc¹、hetAr²、hetAr³、hetCyc² (C₁—C₂) アルキル—またはhetCyc³ (C₁—C₂) アルキル—であるか；

【0054】

または、NR⁴R⁵は環窒素原子、および選択的にNおよびOから選択される第2環ヘテロ原子を有する4～6員のヘテロ環を形成し、ここで前記環は(C₁—C₆) アルキル、OH、アルコキシおよび(C₁—C₆) ヒドロキシアルキルから独立して選択される少なくとも1つの置換基で選択的に置換され；

【0055】

R⁶はH、—(C₁—C₆) アルキル、—(C₃—C₆) シクロアルキル、—gem—ジメチルヒドロキシ(C₁—C₆) アルキル、—(C₃—C₆) ヒドロキシシクロアルキル、hetAr²である。

【0056】

特定の実施形態において、本発明は、有効量の化学式Iの化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグを含む薬剤学的組成物に関する。いくつかの実施形態において、薬剤学的組成物は、薬剤学的に許容可能な担体、補助剤および／または賦形剤をさらに含む。

【0057】

特定の実施形態において、そのような組成物は、保存剤、遅延吸収のための製剤、充填剤、結合剤、吸着剤、緩衝剤、崩解剤、可溶化剤および他の担体のうち少なくとも1つ、補助剤および／または賦形剤を不活性成分として含有することができる。組成物は、当業界で周知の方法で剤形化することができる。

【0058】

特定の実施形態において、本発明は、化学式Iの化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグを含む治療有効量の組成物を、疾患に罹患している個体に投与する段階を含む、前記個体における前記疾患を治療する方法に関する。

【0059】

特定の実施形態において、本発明は、治療有効量の化学式Iの化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグを哺乳動物に投与する段階を含む、前記哺乳動物における障害を治療する方法に関する。

【0060】

特定の実施形態において、本発明は、治療有効量の化学式Iの化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグをヒトに投与する段階を含む、前記ヒトにおいて障害を治療する方法に関する。

【0061】

特定の実施形態において、RIP1キナーゼ媒介疾患または障害が本明細書に記載されており、炎症性または免疫調節疾患または障害には、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎を含む）、乾癬、全身性エリテマトーデス（SLE）、網膜剥離、色素性網膜炎、関節炎（リウマチ関節炎、脊椎関節炎、痛風、変形性関節症および全身型若年性特発性関節炎（SjA）を含む）、移植による移植片対宿主病、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、虚血再灌流、多発性硬化症、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群、多発性臓器機能障害症候群（MODS）、熱損傷／火傷、全身炎症反応症候群（SIRS）、放射線損傷、放射線療法、化学療法、肺炎、出血性ショック、外傷（多発性外傷を含む）、外傷性脳損傷、急性膵炎、重大疾患（一般的）、敗血症、敗血性ショック、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、脳卒中、熱中症、脳卒中関連肺炎、多臓器機能障害症候群（MODS）、急性呼吸困難症候群（ARDS）、腸閉塞、肝硬変、手術、主要腹部手術、腹部大動脈動脈瘤修復、大腸切除、虚血再灌流損傷（固形臓器（腸、脳、肝臓、腎臓）の虚血再灌流損傷および四肢虚血を含む）、腸虚血（小腸および大腸

10

20

30

40

50

）、心肺バイパス術を必要とする心臓手術、自己免疫肝炎、自己免疫肝胆道疾患、自己免疫ITP、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、パーキンソンプラス症候群、タウ病症、アルツハイマー病、前頭側頭葉認知症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄筋萎縮症、原発性側索硬化症、ハンチントン病、虚血、脳卒中、頭蓋内出血、脳出血、筋肉栄養症、進行性筋萎縮症、進行性筋萎縮症、偽性球麻痺、脊髄筋萎縮症、遺伝性筋萎縮症、末梢神経病症、進行性核上性麻痺、皮質基底退化、脱髄鞘性疾患、アレルギー疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、I型糖尿病、ウェゲナー肉芽腫症、ベーチェット病、およびインターロイキン-1変換酵素関連発熱症候群が含まれる。

【0062】

特定の実施形態において、本発明は、治療有効量の化学式Iの化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、例えば、水和物、多形体または互変異性質体を、ヒトを含む哺乳動物に投与する段階を含む、前記哺乳動物における膵臓癌、膵臓の転移性腺癌腫、膵管腺癌腫、中皮腫、黒色腫、直腸癌、急性骨髄性白血病、転移、膠芽腫、乳癌、胆嚢癌、透明細胞腎癌腫、非小細胞肺癌腫、および放射線誘発壊死、特定のRIP1キナーゼ媒介疾患または障害を治療する方法に関する。

10

【0063】

特定の実施形態において、本発明は、前記連鎖反応を調節するのに有効な一定量の化学式Iの化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、例えば、水和物、多形体、または互変異性質体をヒトを含む哺乳動物に投与する段階を含む、前記哺乳動物におけるRIP1キナーゼによって調節される障害または病態を治療する方法に関する。特定の患者に適した投与量は、当業者によって公知の方法に従って決定されることができる。

20

【0064】

特定の実施形態において、本発明は、薬剤学的組成物の製造における化学式Iの化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、例えば水和物、多形体または互変異性質体の用途に関する。薬剤学的組成物は、ヒトを含む哺乳動物においてRIP1キナーゼによって調節される障害または病態を治療するために使用されることができる。

【0065】

特定の実施形態において、本発明は、化学式Iの化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体またはプロドラッグを含む薬剤学的組成物に関する。いくつかの実施形態において、薬剤学的組成物は経口投与に適した形態である。さらなるまたは追加の実施形態において、薬剤学的組成物は、錠剤、カプセル、錠剤、粉末、徐放型製剤、溶液および懸濁液の形態である。いくつかの実施形態において、薬剤学的組成物は、滅菌液、懸濁液または乳化液などの非経口注射に適した形態；軟膏またはクリームとして局所投与に適した形態、または坐剤として直腸投与に適した形態である。さらなるまたは追加の実施形態において、薬剤学的組成物は、正確な投与量で単一投与するのに適した単位投与量形態である。さらなるまたは追加の実施形態において、化学式Iの化合物の量は、約0.001～約1000mg/kg体重/日の範囲である。さらなるまたは追加の実施形態において、化学式Iの化合物の量は、約0.5～約50mg/kg体重/日の範囲である。

30

40

【0066】

特定の実施形態において、本発明は、化学式Iの化合物、またはその薬剤学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性質体またはプロドラッグの製造方法に関する。

技術的課題

本発明によって解決しようとする課題は、新規の化学式Iの化合物を提供することである。

本発明によって解決しようとする他の技術的課題は、RIPK1に対する阻害活性を有する新規の化学式Iの化合物を提供することである。

50

【0067】

本発明によって解決しようとするまた他の技術的課題は、前記化合物、その薬剤学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグおよびその塩を含む薬剤学的組成物を提供することである。

本発明によって解決しようとするまた他の技術的課題は、RIPK1に関連する疾患の予防および／または治療のための薬剤学的組成物を提供することである。

【0068】

問題に対する解決策

本発明の新規の特徴は、特に添付の特許請求の範囲に記載されている。本発明の特徴および利点は、本発明の原理が活用される例示的な実施形態が記載されている以下の詳細な説明を参照することによって、より理解されやすいのであろう。

10

【0069】

本発明の好ましい実施形態が本明細書に図示および記述されているが、そのような実施形態は、例としてのみ提供される。本明細書に記載の本発明の実施形態に対する様々な代案が本発明の実施に使用できることを理解されたい。当業者にとって、様々な変形、変更および置換が、本発明から逸脱することなくできることが理解できる。

【0070】

以下の特許請求の範囲は、本発明の態様の範囲を定義し、そのような特許請求の範囲およびその均等物の範囲内の方法および構造がそれに含まれることが意図される。

【0071】

本明細書に使用されたセクションの表題は、構成の目的のためだけに使用され、記載された特許請求の範囲を制限するものと解釈されてはならない。特許、特許出願、記事、書籍、マニュアル、および論文を含むが、これらに制限されない、本出願で引用されたすべての文書または文書の一部は、いかなる目的であっても、その全体が本明細書に明示的に参照として取り入れられる。

20

【発明を実施するための形態】

【0072】

特定の化学用語

他に定義されない限り、本明細書で使用されたすべての技術的および科学的用語は、請求される請求の対象が属する当業界の熟練者により一般に理解されるのと同じ意味を有する。別段の記載がない限り、本明細書に開示内容の全体を通して言及される全ての特許、特許出願、公開された資料は、その全体が参照として取り入れられる。本明細書において用語に対して複数の定義が存在する場合、本セクションにおける定義が優先する。URLまたは他のそのような識別子またはアドレスが参照される場合、そのような識別子は変わることがあり、インターネット上の特定の情報が変動することがあるが、インターネットまたは他の適切な参照ソースを検索することによって同等の情報を見つけることができるものと理解される。これを参照すると、そのような情報の利用可能性および公開の普及が証明される。

30

【0073】

前記の一般的な説明および以下の詳細な説明は、単なる例示的かつ説明的なものであり、請求される任意の請求対象を制限しないものと理解されたい。本出願において、単数の用語は、特に断りのない限り、複数を含む。明細書および添付の特許請求の範囲で 사용되는ように、単数形は、文脈上、特に明確に示されない限り、複数の対象を含むことに留意されたい。さらに、特に明記しない限り、「または」の使用は「および／または」を意味するものと言及されるべきである。さらに、用語「始めとし」、「始めとする」、および「を始め」などの異なる形態の使用は制限の意味ではない。同様に、用語「含み」、「含む」、「含まれ」、および「含まれる」などの異なる形態の使用は制限ではない。

40

【0074】

標準化学用語の定義は、文献 [Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000)]

50

and B (2001)、Plenum Press, New York] を含む参考文献から見つけることができる。他に示さない限り、当業界の技術に属する質量分光法、NMR、HPLC、IRおよびUV/VIS分光法および薬理学の通常の方法が使用される。特定の定義が提供されない場合、本明細書に記載の分析化学、合成有機化学、ならびに医薬および薬剤学的化学に関して使用された、命名法、ならびに実験室の手順および技術は当業界において公知である。化学合成、化学分析、薬剤学的製造、剤型、および患者への送達および治療に対する標準技術が使用されることができる。反応および精製技術は、例えば、製造者の仕様に従ってキットを使用するか、当業界で一般的に実施されるか、本明細書に記載のように行われることができる。一般に、前記の技術および手順は、当業界で広く知られている通常の方法および本明細書の全体を通して引用および論じられた、一般的であり、より具体的な様々な参考文献に記載のように実施されることができる。本明細書の全体を通して、基およびその置換基は、安定した部分および化合物を提供するように、当業者によって選択されることができる。

10

【0075】

特に明記しない限り、「アルキル」、「アミン」、「アリール」と同様であるが、これらに限定されない一般的な化学用語の使用は、それらの選択的に置換された形態と同じである。例えば、本明細書で使用されるような「アルキル」は、選択的に置換されたアルキルを含む。

【0076】

「選択的」または「選択的に」という用語は、後続に記載される事件または状況が起こっても起こらなくてもよく、その説明が前記事件または状況が起こる場合およびそうでない場合を含むことを意味する。例えば、「選択的に置換されたアルキル」は、以下に定義されるように「アルキル」または「置換されたアルキル」を意味する。さらに、選択的に置換された基は、非置換された（例えば、 CH_2CH_3 ）、完全置換された（例えば、 CF_2CF_3 ）、一置換された（例えば、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ）、または完全置換と一置換の間の任意のレベルで置換された（例えば、 CH_2CHF_2 、 CF_2CH_3 、 CFHCHF_2 など）であり得る。1つ以上の置換基を含有する任意の基に対して、当業者は、そのような基が立体的に非現実的であり／であるか、合成的に非現実的な任意の置換または置換パターンを導入すること（例えば、置換されたアルキルは選択的に置換されたシクロアルキル基を含み、これは結局、選択的に置換されたアルキル基を含むと定義され、潜在的に無限に可能である）を意図していないことが理解される。したがって、記載された任意の置換基は、一般に約1,000ダルトン、より典型的には約500ダルトン以下の最大分子量を有すると理解されるべきである（巨大分子置換基が明らかに意図されている場合を除く。例えばポリペプチド、多糖類、ポリエチレングリコール、DNA、RNAなど）。

20

30

【0077】

本明細書で使用されるように、 C_1-C_n は、 C_1-C_2 、 C_1-C_3 、 $\dots$ C_1-C_n を含む。一例として、「 C_1-C_4 」で示される基は、部分内に1～4個の炭素原子が存在することを示し、すなわち、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子または4個の炭素原子を含有する基だけでなく、 C_1-C_2 および C_1-C_3 の範囲を表す。したがって、一例として、「 C_1-C_4 アルキル」は、アルキル基内に1～4個の炭素原子が存在することを表し、すなわち、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチルおよび*tert*-ブチルの中から選択される。

40

「1～10」のような数値範囲は、本明細書に現れるたびに与えられた範囲内のそれぞれの整数を指し；例えば、「1～10個の炭素原子」は、該当基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、6個の炭素原子、7個の炭素原子、8個の炭素原子、9個の炭素原子、または10個の炭素原子を有し得ることを意味する。

【0078】

本明細書で使用される「ヘテロ原子」または「ヘテロ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、炭素および水素以外の原子を指す。ヘテロ原子は、酸素、窒素、硫黄、リン

50

、ケイ素、セレンウムおよびスズの中から独立して選択されるが、このような原子に制限されない。2つ以上のヘテロ原子が存在する実施形態において、2つ以上のヘテロ原子は互いに同一であってもよく、2つ以上のヘテロ原子の一部または全部は、それぞれ異なってもよい。

【0079】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、1～約10個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子を有する選択的に置換された直鎖、または選択的に置換された分岐状鎖飽和炭化水素モノラジカルを指す。例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-アミルおよびヘキシル、およびより長い長鎖アルキル基、例えばヘプチル、オクチルなどが含まれるが、これらに限定されない。「C₁-C₆アルキル」または「C₁₋₆アルキル」などの数値範囲は、本明細書に示されるたびに、アルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子または6個の炭素原子からなることができることを意味するが、本定義はまた、数値範囲が示されていない用語「アルキル」の存在を包括する。

10

20

【0080】

本明細書で使用される「脂肪族」という用語は、単独でまたは組み合わせて、選択的に置換された直鎖または分岐状鎖、非環状、飽和、部分的に不飽和または完全不飽和の非芳香族炭化水素を指す。したがって、該当用語は、総括してアルキル、アルケニルおよびアルキニル基を含む。

【0081】

本明細書で使用される「サイクル」、「環式」、「環」および「*n*-員環」という用語は、単独でまたは組み合わせて、本明細書に記載のような脂環式、ヘテロ環式、芳香族、ヘテロ芳香族および多環式縮合または非縮合環系を含む任意の共有的に密閉された構造を指す。環は選択的に置換されてもよい。環は縮合環系の一部を形成してもよい。「*n*-員」という用語は、環を構成する骨格原子の数を表す意味である。したがって、一例として、シクロヘキサン、ピリジン、ピランおよびピリミジンは6員環であり、シクロペンタン、ピロール、テトラヒドロフランおよびチオフェンは5員環である。

30

【0082】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、3～約15個の環炭素原子または3～約10個の環炭素原子を含むが、追加の非環式炭素原子を置換基として含んでもよい（例えば、メチルシクロプロピル）、選択的に置換された飽和、炭化水素モノラジカル環を指す。

【0083】

「シクロアルキル」の非制限的な例としては、アジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2*H*-ピラニル、4*H*-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプチル、3*H*-インドリル、キノリジニルなどが含まれる。前記用語はまた、単糖類、二糖類およびオリゴ糖を含むが、これらに限定されない炭水化物の全ての環状を含む。

40

【0084】

50

本明細書で使用される「芳香族」という用語は、 $4n+2n$ 個（ n は整数である）の電子を含む電子システムにおいて非偏在化された平面状、環式または多環式環の部分を目指す。芳香族環は、5、6、7、8、9、または9個を超える原子によって形成されることができる。芳香族は選択的に置換されてもよく、単環式または縮合環の多環式であってもよい。「芳香族」という用語は、全て炭素を含有する環（例えば、フェニル）および1つ以上のヘテロ原子を含有する環（例えば、ピリジン）の両方を含む。

【0085】

特定の薬剤学的用語

本明細書で使用される「RIP1活性に対するネクロトース分析」という用語は、本明細書に一般的に記載されたキナーゼ分析で測定した場合、RIP1キナーゼ活性に対して約 $100\mu\text{M}$ 以下または約 $50\mu\text{M}$ 以下のIC50を示す化合物を指す。「IC50」は、酵素の活性を最大レベルの半分に低下させる阻害剤の濃度である。本明細書に記載の化合物は、RIPK1に対する阻害を示すことが明らかになった。本発明の化合物は、本明細書に記載のネクロトース分析で測定される場合、好ましくはRIPK1に対して約 $10\mu\text{M}$ 以下、より好ましくは約 $5\mu\text{M}$ 以下、さらにより好ましくは約 $1\mu\text{M}$ 以下、最も好ましくは約 200nM 以下のIC50を示す。

【0086】

本明細書で使用される「選別的」、「選別的に」、または「選別性」という用語は、任意の他の酵素と比較する場合、その酵素がより低いIC50値を有する本発明の化合物を指す（例えば、少なくとも2倍、5倍、10倍低い）。

【0087】

障害、病態などに罹患している個体に対して本明細書で使用される「対象体」、「患者」、または「個体」という用語は、哺乳動物および非哺乳動物を含む。哺乳動物の例としては、哺乳綱の任意の構成員：ヒト、非ヒト霊長類、例えばチンパンジーおよび他の類人猿およびサル種；農場動物、例えば、牛、馬、羊、ヤギ、豚；家畜、例えば、ウサギ、犬、および猫；げっ歯類を含む実験室動物、例えば、ラット、マウス、およびモルモットなどが含まれるが、これらに限定されない。非哺乳動物の例には、鳥類、魚類などが含まれるが、これらに限定されない。本明細書に提供された方法および組成物の一実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【0088】

本明細書で使用される「治療する」、「治療し」または「治療」という用語および他の文法的等価物は、疾患または病態の症状の緩和、弱化または改善、さらなる症状の予防、症状の基底代謝の原因の改善または予防、疾患または病態の阻害、例えば疾患または病態の発症の阻止、疾患または病態の緩和、疾患または病態の抑制誘発、疾患または病態によって誘発された病態の緩和、または疾患または病態の症状の中断を含み、予防を含むことが意図される。前記用語は、治療的利点および／または予防的利点を達成することをさらに含む。治療的利点とは、治療される基底障害の根絶または改善を意味する。さらに、患者が依然として基底障害に罹患している可能性はあるが、基底障害に関連する生理学的症状のうち1つ以上が根絶または改善されて患者に改善が観察されると、治療的利点が達成される。予防的利点のために、疾患の診断が行われてなくても、特定の疾患が発症する危険性のある患者、または疾患の生理学的症状のうち1つ以上が報告された患者に前記組成物を投与することができる。

【0089】

本明細書で使用される「有効量」、「治療有効量」または「薬剤学的に有効な量」という用語は、治療される疾患または病態の症状のうち1つ以上がある程度緩和する、投与される少なくとも1つの製剤または化合物の十分量を意味する。結果は、疾患の徴候、症状または原因の減少および／または緩和、または生物学的システムの任意の他の好ましい変更であり得る。例えば、治療用途のための「有効量」は、疾患において臨床的に有意な減少を提供するのに必要な本明細書に開示されたような化合物を含む組成物の量である。任意の個体において適切な「有効」量は、用量増加研究のような技術を使用して決定され

10

20

30

40

50

ることができる。

【0090】

本明細書で使用される「投与する」、「投与し」、「投与」などの用語は、所望の生物学的作用部位に、化合物または組成物を送達することを可能にするために使用され得る方法を指す。そのような方法には、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内または注入を含む）、局所および直腸投与が含まれるが、これらに限定されない。当業者は、例えば、文献 [Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon] ; および文献 [Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa.] に論議されたような、本明細書に記載の化合物および方法とともに使用され得る投与技術に親しい。好ましい実施形態において、本明細書に記載の化合物および組成物は経口投与される。

10

【0091】

剤型、組成物または成分に関して本明細書で使用される「許容可能な」という用語は、治療される対象体の一般的な健康に対して持続的に有害な影響を及ぼさないことを意味する。

【0092】

本明細書で使用される「薬剤学的に許容可能な」という用語は、本明細書に記載の化合物の生物学的活性または特性を妨害せず、比較的非毒性の、担体または希釈剤などの物質を指し、すなわち前記物質は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、または組成物に含まれた任意の成分と有害な方式で相互作用することなく個体に投与されることができる。

20

【0093】

本明細書で使用される「薬剤学的組成物」という用語は、担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤および／または賦形剤などであるが、これらに限定されない、少なくとも1つの薬剤学的に許容可能な化学的成分と選択的に混合される、生物学的に活性な化合物を指す。

本明細書で使用される「担体」という用語は、細胞または組織への化合物の混入を促進する比較的非毒性の化合物または製剤を指す。

30

【0094】

本明細書で使用される「作用剤」という用語は、他の分子の活性または受容体部位の活性を向上させる化合物、薬物、酵素活性剤またはホルモン調節剤などの分子を指す。

【0095】

本明細書で使用される「拮抗剤」という用語は、他の分子の作用または受容体部位の活性を減少または防止する化合物、薬物、酵素阻害剤またはホルモン調節剤などの分子を指す。

【0096】

本明細書で使用される「調節する」という用語は、一例として、標的の活性を向上させる、標的の活性を阻害する、標的の活性を制限する、または標的の活性を延長させることを含む、標的の活性を変更させるために、直接的または間接的に標的と相互作用することを意味する。

40

【0097】

本明細書で使用される「調節剤」という用語は、直接的または間接的に標的と相互作用する分子を指す。相互作用には、作用剤および拮抗剤の相互作用が含まれるが、これらに限定されない。

【0098】

本明細書で使用される「薬剤学的に許容可能な塩」という用語は、特定の化合物の遊離酸および塩基の生物学的効能を維持し、生物学的にまたは他に望ましくないものではない塩を指す。本明細書に記載の化合物は、酸性または塩基性基を有することができ、したが

50

って任意の多数の無機または有機塩、ならびに無機および有機酸と反応して薬剤学的に許容可能な塩を形成することができる。このような塩は、本発明の化合物の最終単離および精製中に同一系で製造されることができるか、適切な有機または無機酸と遊離塩基の形態の精製された化合物とを別々に反応させ、これによって形成された塩を単離することで製造されることができる。薬剤学的に許容可能な塩の例には、ミネラルまたは有機酸または無機塩基と本明細書に記載の化合物との反応によって製造された塩、例えば、アセテート、アクリレート、アジペート、アルギネート、アスパラテート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート、ビスルフェート、ビスルファイト、プロマイド、ブチレート、ブチン-1, 4-ジオエート、カンフォレート、カンファースルホネート、カプリレート、クロロベンゾエート、クロライド、シトレート、シクロペンタンプロピオネート、デカノエート、ジグルコネート、ジヒドロゲンホスフェート、ジニトロベンゾエート、ドデシルサルフェート、エタンスルホネート、ホルメート、フマレート、グルコヘプタノエート、グリセロホスフェート、グリコレート、ヘミサルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヘキシン-1, 6-ジオエート、ヒドロキシベンゾエート、ヒドロキシブチレート、ヒドロクロライド、ヒドロプロマイド、ヒドロアイオダイド、2-ヒドロキシエタンスルホネート、アイオダイド、イソブチレート、ラクテート、マレエート、マロネート、メタンスルホネート、マンデレート、メタホスフェート、メトキシベンゾエート、メチルベンゾエート、モノヒドロゲンホスフェート、1-ナフタレンスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニコチネート、ニトレート、パルモエート、ペクチネート、ペルサルフェート、3-フェニルプロピオネート、ホスフェート、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、ピロサルフェート、ピロホスフェート、プロピオレート、フタレート、フェニルアセテート、フェニルブチレート、プロパンスルホネート、サリシレート、サクシネート、サルフェート、サルファイト、スベレート、セバケート、スルホネート、タルトレート、チオシアネート、トシレート、ウンデカノエネートおよびキシレンスルホネートを含む塩が含まれる。シュウ酸のような他の酸は、それ自体が薬剤学的に許容可能ではないが、本発明の化合物およびその薬剤学的に許容可能な酸付加塩を収得するにおいて、中間体として有用な塩の製造に使用されることができる（例えば、文献[Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19]を参照）。さらに、遊離酸基を含み得る本明細書に記載の化合物は、薬剤学的に許容可能な金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩のような適切な塩基と、アンモニアと、または薬剤学的に許容可能な有機一級、二級または三級アミンと反応することができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム塩などが含まれる。塩基の例示的な例には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウムなどが含まれる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが含まれる。本明細書に記載の化合物はまた、含まれ得る任意の塩基性窒素含有基の4次化を含むものと理解されるべきである。水溶性または脂溶性または分散性生成物は、そのような4次化によって収得することができる。例えば、前記のBergeらの文献を参照されたい。

【0099】

本明細書で使用される「溶媒和物」という用語は、溶媒和によって形成された本発明の化合物と溶媒分子の組み合わせを指す。いくつかの状況では、溶媒和物は水和物を指し、すなわち溶媒分子は水分子であり、本発明の化合物と水の組み合わせは水和物を形成する。

本明細書で使用される「多形体」または「多型性」という用語は、様々な結晶格子形態で存在する本発明の化合物を指す。

【0100】

本明細書で使用される「エステル」という用語は、オキソ酸基およびヒドロキシル基に由来する本発明の化合物の誘導体を指し、オキソ酸基およびヒドロキシル基のいずれか1つは本発明の化合物に存在し得る。

【0101】

本明細書で使用される「互変異性質体」という用語は、例えば水素原子またはプロトンの移動により、本発明の化合物から直ちに相互変換される異性質体を指す。

【0102】

本明細書で使用される「薬剤学的に許容可能な誘導体またはプロドラッグ」という用語は、本発明の化合物の任意の薬剤学的に許容可能な塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体を指し、これは受容者に投与されるとき、本発明の化合物またはその薬剤学的に活性な代謝産物または残渣を直接的または間接的に提供することができる。特に有利な誘導体またはプロドラッグは、そのような化合物が患者に投与されるとき（例えば、経口投与された化合物をより血液に吸収しやすくすることによって）、本発明の化合物の生体利用10率を増加させるか、または親化合物の生物学的区画（例えば、脳またはリンパ系）への送達を向上するものである。

【0103】

本明細書に記載の化合物の薬剤学的に許容可能なプロドラッグには、エステル、カーボネート、チオカーボネート、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、3級アミンの4次誘導体、N-マンニヒ（Mannich）塩基、シフ（Schiff）塩基、アミノ酸コンジュゲート、ホスフェートエステル、金属塩およびスルホネートエステルが含まれるが、これらに限定されない。様々な形態のプロドラッグが当業界で広く知られている。例えば、文献 [Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396] ; 文献 [Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191] ; および文献 [Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38] を参照し、これらのそれぞれは参照として本明細書に取り入れられる。本明細書に記載のプロドラッグには、以下の基およびこれらの基の組み合わせ；アミン誘導されたプロドラッグが含まれるが、これらに限定されない。ヒドロキシプロドラッグには、アシルオキシアルキル20エステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステルおよびエステル含有ジスルフィドが含まれるが、これらに限定されない。

【0104】

本明細書で使用される「向上する」または「向上し」という用語は、所望の効果の能力または持続期間のうち1つを増加または延長させることを意味する。したがって、治療剤の効果を向上させるにおいて、用語「向上させる」は、システムに対する他の治療剤の効果を、能力または持続期間の点で、増加または延長させる能力を指す。

本明細書で使用される「向上させる有効量」は、所望のシステムにおける他の治療薬の効果を改善するのに適した量を指す。

【0105】

本明細書で使用される用語「薬剤学的併用」、「追加の治療投与」、「追加の治療薬の投与」などは、1つより多い活性成分を混合または併用することにより生じた薬剤学的治療を指し、活性成分の固定および非固定併用の両方を含む。「固定併用」という用語は、本明細書に記載の化合物の少なくとも1つ、および少なくとも1つの共同製剤の両方を、単一体または単一投与量の形態で同時に患者に投与することを意味する。「非固定併用」という用語は、本明細書に記載の化合物の少なくとも1つ、および少なくとも1つの共同製剤を、様々な介入時間の制限を設けながら、同時に、一緒にまたは順次、別々の独立体として患者に投与することを意味し、そのような投与は、患者の体内で有効レベルの2つ以上の化合物を提供する。さらに、これはカクテル治療、例えば3つ以上の活性成分の投与にも当てはまる。

10

20

30

40

50

【0106】

本明細書で使用される用語「同時投与」、「～と一緒に投与」、およびそれらの文法的等価物などは、選択された治療剤の単一患者への投与を含むことを意味し、前記治療薬を同一または異なる投与経路によって、または同じまたは異なる時間に投与する治療体系を含むことにする。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は他の製剤と同時に投与される。これらの用語は、2つ以上の製剤を動物に投与し、製剤および／またはその代謝産物のいずれもが同時に動物に存在することを含む。これらは、個別の組成物の同時投与、個別の組成物の異なる時間で投与、および／または両製剤が存在する組成物の投与を含む。したがって、いくつかの実施形態において、本発明の化合物および他の製剤は単一組成物として投与される。

10

本明細書で使用される「代謝産物」という用語は、化合物が代謝されるときに形成される化合物の誘導体を指す。

本明細書で使用される「活性代謝産物」という用語は、化合物が代謝されるときに形成される化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。

【0107】

本明細書で使用される「代謝される」という用語は、特定の物質が有機体によって変化する過程（加水分解反応および酵素によって触媒された反応が含まれるが、これらに限定されない）の総和を指す。したがって、酵素は化合物に対する特定の構造的変更を引き起こすことができる。例えば、サイトクロムP450は様々な酸化および還元反応を触媒する一方、ウリジンジホスフェートグルクロニルトランスフェラーゼは、活性化されたグルクロン酸分子の芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミンおよび遊離スルフヒドリル基への伝達を触媒する。代謝に関する追加情報は、文献[The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996)]から入手することができる。

20

【0108】

実施形態の説明

30℃で5mm o.d. チューブ (Norell, Inc. 507-HP) 中CDC L₃ 溶液でNMRスペクトルを記録し、これを¹Hに対して400MHzでJEOLにて収集した。化学的移動(δ)はテトラメチルシラン(TMS=0.00ppm)に対するものであり、ppm単位で表される。LC/MSをESI(+)イオン化モード；流量=0.5mL/minで動作するISQ EMのイオントラップ質量分光計、ThermoFisher Vanquish Flex (カラム：ハイパーシルゴールド(hypersil Gold) (C18、φ2.1x50mm、1.9μm、120Å、30℃)で測定した。移動相=水またはCH₃CN中0.01%ヘプタフルオロ酪酸(HFBA)および1.0%イソプロピルアルコール(IPA)。

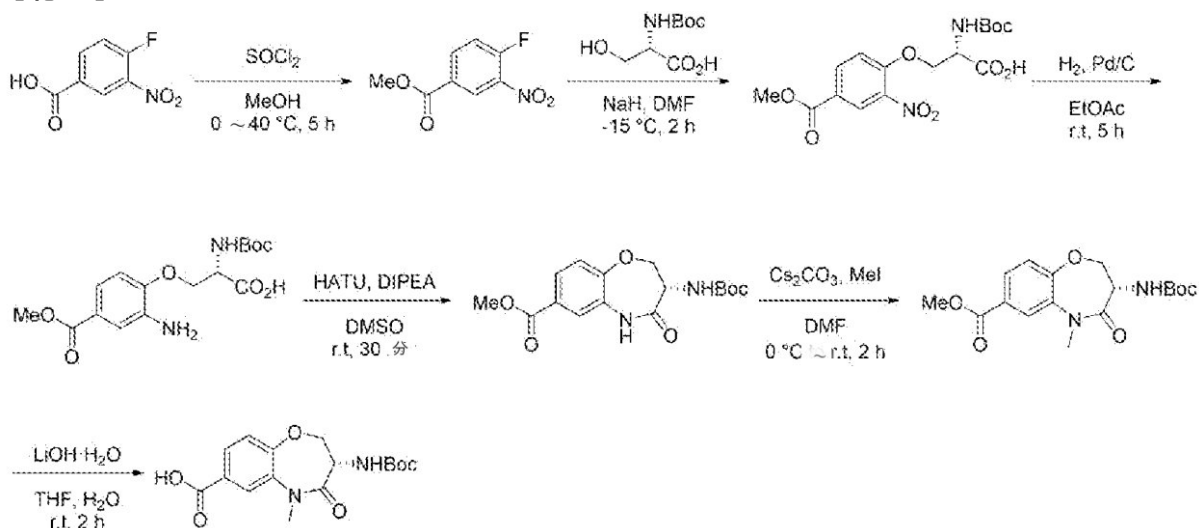
30

【0109】

40

50

【化 8】

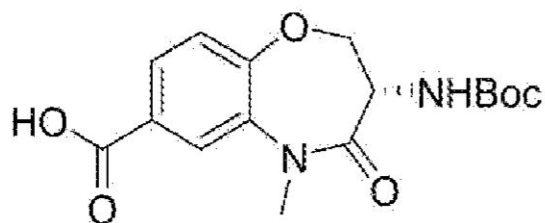


10

【0110】

中間体 1 :

【化 9】



20

【0111】

段階 A : メチル 4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート

0℃で MeOH (16 mL) 中 4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸 (3.00 g、16.2 mmol) の溶液に SOCl_2 (3.55 mL、48.6 mmol) を滴加した。反応混合物を 5 時間 40℃で攪拌した。真空中で濃縮した後、残渣を EtOAc と水との間で分配した。分離した有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、黄緑色油としてメチル 4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート (3.20 g、99%) を提供し、それを精製することなく次の段階で使用した。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.75 (1H, dd, $J=7.2, 2.4$ Hz)、8.33 (1H, ddd, $J=8.8, 4.0, 2.4$ Hz)、7.39 (1H, dd, $J=10.4, 8.8$ Hz)、3.98 (3H, s)。

30

【0112】

段階 B : N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(4-(メトキシカルボニル)-2-ニトロフェニル)-L-セリン

-15℃で DMF (5.0 mL) 中 NaH (55 重量%、0.300 g、7.53 mmol) の懸濁液に DMF (5.0 mL) 中 (tert-ブトキシカルボニル)-L-セリン (0.773 g、3.39 mmol) の溶液をゆっくり加えた。混合物を 1 時間 -15℃で攪拌した。-15℃で DMF (2.5 mL) 中メチル 4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート (0.500 g、2.51 mmol) の溶液を添加した後、反応混合物をさらに 1 時間 -15℃で攪拌した。-15℃で pH 3~4 になるまで 1M の HCl 水溶液を用いて反応を穏やかに中止させた後、混合物を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して黄色油として N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(4-(メトキシカルボニル)-2-ニト

40

50

ロフェニル) - L - セリン (1.42 g、粗質) を提供し、これをさらに精製することなく次の段階で使用した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.52 (1H, d, J = 2.4 Hz)、8.21 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz)、7.13 (1H, d, J = 9.2 Hz)、5.64 (1H, d, J = 8.0 Hz)、4.75 - 4.73 (1H, m)、4.68 (1H, dd, J = 9.6, 2.4 Hz)、4.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz)、3.94 (3H, s)、1.46 (9H, s)。

【0113】

段階C: O - (2 - アミノ - 4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - セリン

EtOAc (8.4 mL) 中 N - (tert - ブトキシカルボニル) - O - (4 - (メトキシカルボニル) - 2 - ニトロフェニル) - L - セリン (965 mg、2.51 mmol) および Pd/C (10 重量%、91.0 mg、0.0850 mmol) の懸濁液を、H₂ 大気 (1 atm) 下で5時間室温で撹拌した。反応混合物をセライト (Celite) パッドを通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、赤色油として O - (2 - アミノ - 4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - セリン (1.32 g、粗質) を提供し、これを精製することなく次の段階で使用した。LC-MS: m/z = 355.1 [M+H]⁺。

【0114】

段階D: メチル (S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 7 - カルボキシレート

【0115】

室温で DMSO (1.2 mL) 中 O - (2 - アミノ - 4 - (メトキシカルボニル) フェニル) - N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - セリン (0.100 g、0.282 mmol) および DiPEA (0.0540 mL、0.310 mmol) の溶液に HATU (0.118 g、0.310 mmol) を加えた。反応混合物を室温で30分間撹拌した。水を加えた後、混合物をさらに30分間室温で撹拌した。沈殿した固体を濾過により集め、水で洗浄し、真空中で乾燥させ、ベージュ色の固体としてメチル (S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 7 - カルボキシレート (47.0 mg、3つの段階の間49%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (2H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz)、7.70 (1H, d, J = 1.6 Hz)、7.15 (1H, d, J = 8.4 Hz)、5.58 (1H, d, J = 5.2 Hz)、4.69 - 4.63 (2H, m)、4.28 (1H, dd, J = 12.0, 11.2 Hz)、3.92 (3H, s)、1.43 (9H, s)。

【0116】

段階E: メチル (S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 7 - カルボキシレート

【0117】

室温で DMF (5.6 mL) 中メチル (S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 7 - カルボキシレート (570 mg、1.69 mmol) および Cs₂CO₃ (880 mg、2.70 mmol) の溶液に MeI (0.148 mL、2.36 mmol) を滴加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物を EtOAc で2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を SiO₂ (ヘキサン: EtOAc = 2:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油としてメチル (S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 7 - カルボキシレート (380 mg、64%) を

提供した。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3): δ 7.90–7.87 (2H, m)、7.20 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)、5.61 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$)、4.66 (1H, dt, $J=10.8, 6.8\text{Hz}$)、4.62–4.58 (1H, m)、4.25 (1H, dd, $J=10.8, 9.6\text{Hz}$)、3.93 (3H, s)、3.44 (3H, s)、1.40 (9H, s)。

【0118】

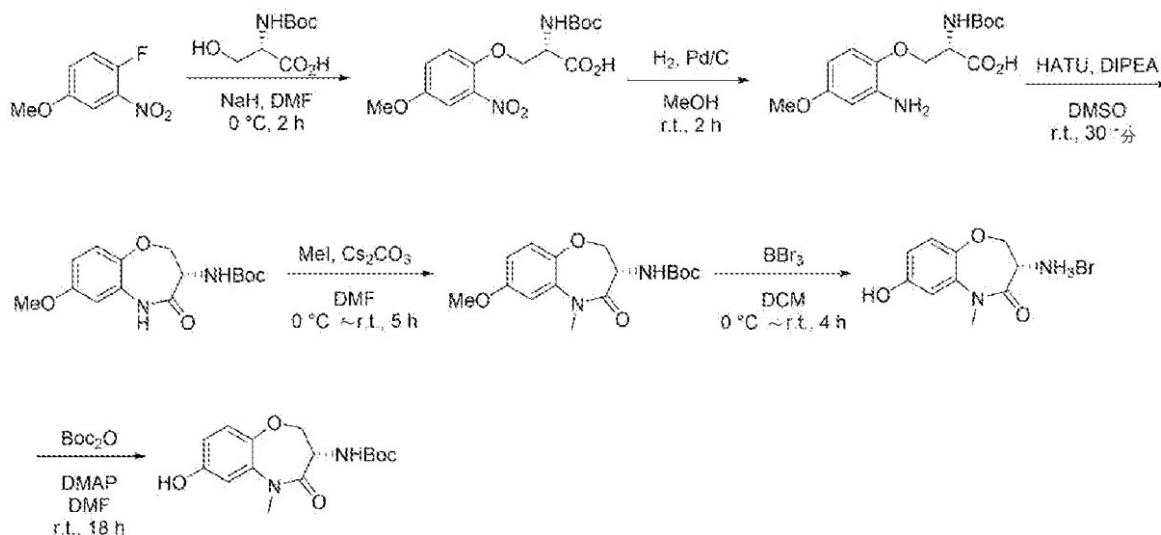
段階F: (S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-カルボン酸

【0119】

室温でTHF (12 mL) および水 (3.8 mL) 中メチル (S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-カルボキシレート (380 mg、1.09 mmol) の溶液に水 (0.76 mL) 中LiOH-H₂O (68.0 mg、1.63 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。氷水で希釈した後、混合物をEtOAcで洗浄した。分離した水性層を1MのHCl水溶液を用いてpH3まで酸性化し、次いでEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空で濃縮して、黄色固体として(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-カルボン酸 (360 mg、99%) を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3): δ 7.91 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$)、7.89 (1H, dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$)、7.23 (1H, s)、5.73 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$)、4.73 (1H, dt, $J=11.6, 7.2\text{Hz}$)、4.63 (1H, dd, $J=9.6, 7.2\text{Hz}$)、4.29 (1H, dd, $J=11.2, 9.6\text{Hz}$)、3.45 (3H, s)、2.35 (2H, s)、1.41 (9H, s)。

【0120】

【化10】



【0121】

中間体2: tert-ブチル (S)-((7-ヒドロキシ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート

【0122】

10

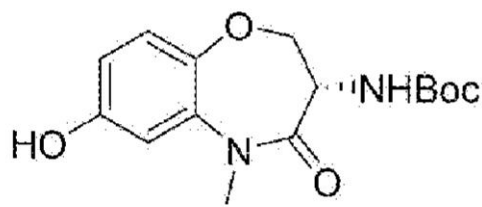
20

30

40

50

【化 1 1】



【0 1 2 3】

段階 A : (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - メトキシ - 2 - ニトロフェノキシ) プロパン酸

0℃で乾燥 DMF (20 mL) 中 NaH (55 重量%、460 mg、10.5 mmol) の懸濁液に、乾燥 DMF (5.0 mL) 中 N - Boc - L - セリン (1.00 g、4.87 mmol) の溶液をゆっくりと加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、0℃まで冷却した。0℃で乾燥 DMF (5.0 mL) 中 1 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - ニトロベンゼン (900 mg、5.26 mmol) の溶液を加えた後、反応混合物を 0℃で 2 時間攪拌した。0.5 M の HCl 水溶液を用いて反応を中止した後、混合物を EtOAc で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣を SiO₂ (ヘキサン : EtOAc = 4 : 1 ~ 1 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - メトキシ - 2 - ニトロフェノキシ) プロパン酸 (900 mg、48%) を提供した。LC - MS : m/z = 257.01 [M + H]⁺。

【0 1 2 4】

段階 B : (S) - 3 - (2 - アミノ - 4 - メトキシフェノキシ) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸

MeOH (10 mL) 中 (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - メトキシ - 2 - ニトロフェノキシ) プロパン酸 (350 mg、0.982 mmol) および Pd/C (5 重量%、50 mg) の懸濁液を、H₂ 大気 (1 atm) 下で 2 時間室温で攪拌した。MeOH で洗浄しながらセライトパッドを通して濾過した後、濾液を真空で濃縮し、黒色固体として (S) - 3 - (2 - アミノ - 4 - メトキシフェノキシ) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸 (200 mg、62%) を提供した。LC - MS : m/z = 326.89 [M + H]⁺。

【0 1 2 5】

段階 C : (S) - tert - ブチル 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イルカーバメート

0℃で DMSO (3.0 mL) 中 (S) - 3 - (2 - アミノ - 4 - メトキシフェノキシ) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸 (320 mg、0.981 mmol) の溶液に DIPEA (514 μL、2.94 mmol) に続いて HATU (373 mg、0.981 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。氷水を用いて反応を中止した後、混合物を EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣を SiO₂ (ヘキサン : EtOAc = 2 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として (S) - tert - ブチル 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イルカーバメート (200 mg、66%) を提供した。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.17 (1H, brs)、6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz)、6.68 - 6.64 (2H, m)、5.48 (1H, brs)、4.69 - 4.61 (2H, m)、4.21 (1H, t, J = 9.6 Hz)、3.79 (3H, s)、1.42 (9H, s)。

【0 1 2 6】

段階 D : tert - ブチル (S) - (7 - メトキシ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3

， 4， 5－テトラヒドロベンゾ [b] [1， 4] オキサゼピン－3－イル) カーバメート
【0127】

0℃でDMF (5.0 mL) 中 (S)－tert－ブチル7－メトキシ－4－オキソ－
2， 3， 4， 5－テトラヒドロベンゾ [b] [1， 4] オキサゼピン－3－イルカーバメ
ート (200 mg、0.649 mmol) の溶液に Cs_2CO_3 (254 mg、0.778 mmol) に続いて、DMF (1.0 mL) 中 MeI (48.7 μL 、0.778 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を0℃で4時間攪拌した後、さらに1時間室温で攪拌した。氷水を用いて反応を中止した後、混合物を EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を SiO_2 (ヘキサン：EtOAc = 3：1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として tert－ブチル (S)－(7－メトキシ－5－メチル－4－オキソ－2， 3， 4， 5－テトラヒドロベンゾ [b] [1， 4] オキサゼピン－3－イル) カーバメート (150 mg、72%) を提供した。LC－MS： m/z = 266.87 [M－tBu + H]⁺。

10

【0128】

段階E：(S)－3－アミノ－7－ヒドロキシ－5－メチル－2， 3－ジヒドロベンゾ [b] [1， 4] オキサゼピン－4 (5H)－オン

0℃でDCM (19 mL) 中 tert－ブチル (S)－(7－メトキシ－5－メチル－4－オキソ－2， 3， 4， 5－テトラヒドロベンゾ [b] [1， 4] オキサゼピン－3－イル) カーバメート (1.90 g、5.89 mmol) の溶液に BBr_3 (18.0 mL、17.7 mmol) を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。沈殿した固体を濾過により集め、EtO₂ で洗浄し、真空中で乾燥し、白色固体として (S)－3－アミノ－7－ヒドロキシ－5－メチル－2， 3－ジヒドロベンゾ [b] [1， 4] オキサゼピン－4 (5H)－オン (1.70 g、100%) を提供した。¹H－NMR (400 MHz，DMSO－d₆)： δ 9.49 (1H，s)、6.90 (1H，d，J = 8.4 Hz)、6.68 (1H，d，J = 2.8 Hz)、6.54 (1H，dd，J = 9.0，2.6 Hz)、4.13 (1H，dd，J = 9.8，7.3 Hz)、3.85－3.80 (1H，m)、3.51 (1H，dd，J = 11.6，8.0 Hz)、3.19 (3H，s)。

20

【0129】

段階F：tert－ブチル (S)－(7－ヒドロキシ－5－メチル－4－オキソ－2， 3， 4， 5－テトラヒドロベンゾ [b] [1， 4] オキサゼピン－3－イル) カーバメート

30

【0130】

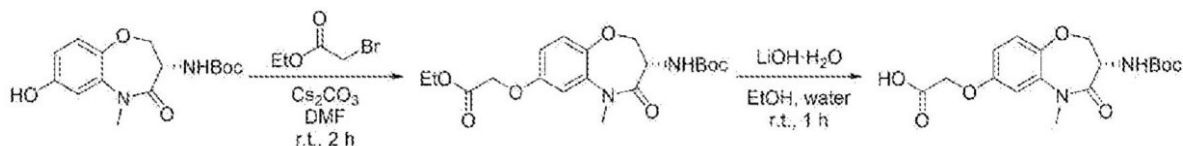
室温でDMF (4.8 mL) 中 (S)－3－アミノ－7－ヒドロキシ－5－メチル－2， 3－ジヒドロベンゾ [b] [1， 4] オキサゼピン－4 (5H)－オン (300 mg、1.44 mmol) の溶液に (Boc)₂O (629 mg、2.88 mmol) および DMAP (35.0 mg、0.288 mmol) を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物を EtOAc で抽出し、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を SiO_2 (ヘキサン：EtOAc = 3：1～1：1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として tert－ブチル (S)－(7－ヒドロキシ－5－メチル－4－オキソ－2， 3， 4， 5－テトラヒドロベンゾ [b] [1， 4] オキサゼピン－3－イル) カーバメート (205 mg、46%) を提供した。¹H－NMR (400 MHz，DMSO－d₆)： δ 9.59 (1H，s)、7.08 (1H，d，J = 8.8 Hz)、6.94 (1H，d，J = 8.8 Hz)、6.74 (1H，d，J = 2.8 Hz)、6.58 (1H，dd，J = 8.2，3.0 Hz)、4.33－4.27 (1H，m)、4.18－4.12 (2H，m)、3.14 (3H，s)、1.30 (9H，s)。

40

【0131】

50

【化 1 2】



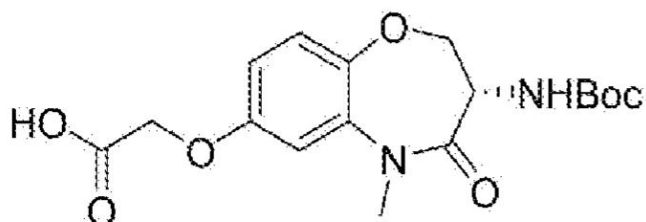
【0 1 3 2】

中間体 3：(S)-2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)酢酸

10

【0 1 3 3】

【化 1 3】



20

【0 1 3 4】

段階 A：エチル (S)-2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)アセテート

【0 1 3 5】

室温で DMF (6.5 mL) 中 tert-ブチル (S)-((7-ヒドロキシ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート (中間体 2、0.200 g、0.649 mmol) の溶液にエチルプロモアセテート (0.0940 mL、0.843 mmol) および Cs₂CO₃ (0.634 g、1.95 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を SiO₂ (ヘキサン：EtOAc = 2 : 1 ~ 1 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体としてエチル (S)-2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)アセテート (0.232 g、91%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz)、6.81 (1H, d, J = 2.8 Hz)、6.70 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz)、5.54 (1H, d, J = 7.2 Hz)、4.65 (1H, dt, J = 11.6, 7.2 Hz)、4.61 (2H, s)、4.53 (1H, dd, J = 9.6, 7.6 Hz)、4.29 (2H, q, J = 7.2 Hz)、4.11 (1H, dd, J = 10.8, 10.0 Hz)、3.38 (3H, s)、1.40 (9H, s)、1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

30

40

【0 1 3 6】

段階 B：(S)-2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)酢酸

【0 1 3 7】

0℃で EtOH (4.4 mL) および水 (1.5 mL) 中エチル (S)-2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,

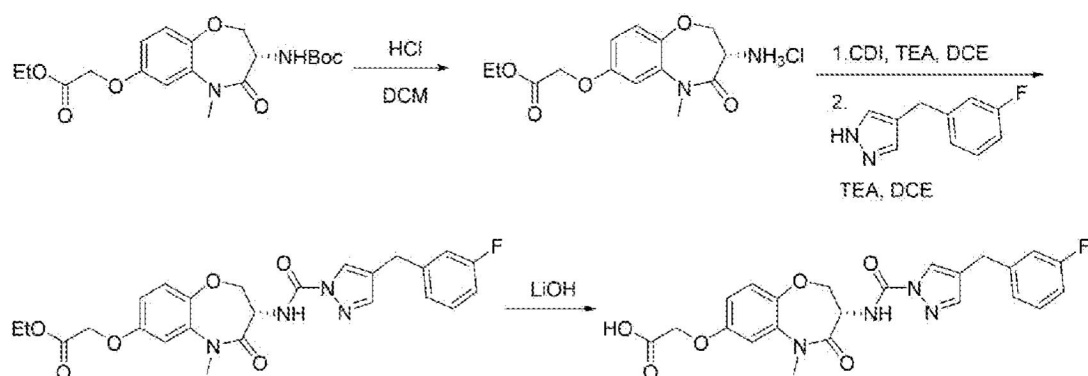
50

5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)アセテート (0.232 g、0.588 mmol) の溶液に LiOH 水和物 (0.247 g、5.88 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物を EtOAc で洗浄した。分離した水性層を 1 M の HCl 水溶液を用いて pH 3 まで酸性化し、次いで EtOAc で2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空で濃縮し、白色固体として (S)-2-((3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-yl)oxy)acetic acid (0.209 g、97%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz)、6.82 (1H, d, J=2.8 Hz)、6.72 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz)、5.60 (1H, d, J=7.2 Hz)、4.68 (1H, dt, J=11.6, 7.6 Hz)、4.63 (2H, s)、4.53 (1H, dd, J=9.6, 7.2 Hz)、4.13 (1H, dd, J=11.2, 9.2 Hz)、3.38 (3H, s)、1.40 (9H, s)。

10

【0138】

【化14】



20

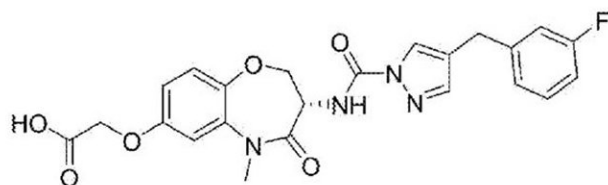
【0139】

中間体 4. (S)-2-((3-((4-((3-fluorobenzyl)-1H-pyrazol-1-yl)carbamoyl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-yl)oxy)acetic acid

30

【0140】

【化15】



40

【0141】

段階 A: エチル (S)-2-((3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)アセテート ヒドロクロライド

【0142】

0℃で DCM (2.5 mL) 中エチル (S)-2-((3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-yl)oxy)acetate (中間体 3 の製造において段階 A、0.100 g、0.254 mmol) の溶液に HCl (ジオキサン中 4 M 溶液、1.90 mL、7.61 mmol) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌し、真空

50

で濃縮し、黄色油としてエチル (S) - 2 - ((3 - アミノ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 7 - イル) オキシ) アセテートヒドロクロライド (84.0 mg、100%) を提供し、これをさらに精製することなく次の段階で使用した。LC-MS: m/z = 295.0 [M+H]⁺。

【0143】

段階B: エチル (S) - 2 - ((3 - (4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H-ピラゾール - 1 - カルボキサミド) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 7 - イル) オキシ) アセテート

【0144】

0℃でDCE (2.5 mL) 中エチル (S) - 2 - ((3 - アミノ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 7 - イル) オキシ) アセテートヒドロクロライド (84.0 mg、0.254 mmol) の溶液にCDI (49.0 mg、0.305 mmol) に続いてTEA (0.0880 mL、0.635 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。

【0145】

0℃でDCE (2.5 mL) 中の残渣の溶液に4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体6、65.0 mg、0.305 mmol) に続いてTEA (0.0880 mL、0.635 mmol) を加え、反応混合物を45℃で18時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSiO₂ (ヘキサン: EtOAc = 1:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色フォーム (foam) としてエチル (S) - 2 - ((3 - (4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H-ピラゾール - 1 - カルボキサミド) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 7 - イル) オキシ) アセテート (0.101 g、80%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (1H, d, J = 7.2 Hz)、7.89 (1H, d, J = 0.8 Hz)、7.47 (1H, s)、7.28 - 7.22 (1H, m)、7.12 (1H, d, J = 8.4 Hz)、6.96 - 6.85 (3H, m)、6.84 (1H, d, J = 2.8 Hz)、6.74 (1H, dd, J = 9.2, 3.2 Hz)、4.90 (1H, dt, J = 11.2, 7.6 Hz)、4.67 (1H, dd, J = 9.6, 7.6 Hz)、4.63 (2H, s)、4.29 (2H, q, J = 7.2 Hz)、4.26 - 4.2 (1H, m)、3.81 (2H, s)、3.41 (3H, s)、1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【0146】

段階C: (S) - 2 - ((3 - (4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H-ピラゾール - 1 - カルボキサミド) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 7 - イル) オキシ) 酢酸

【0147】

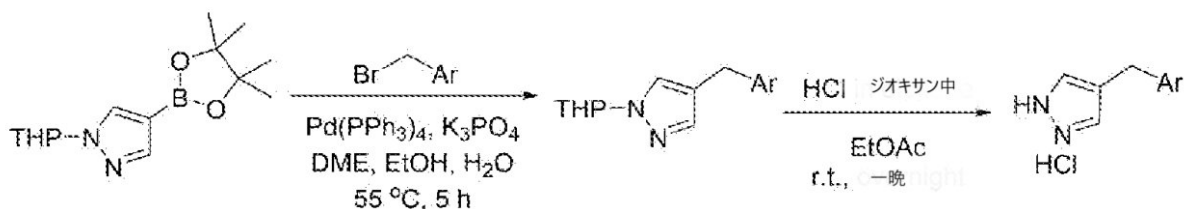
0℃でTHF (0.29 mL)、EtOH (1.2 mL) および水 (0.58 mL) 中エチル (S) - 2 - ((3 - (4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H-ピラゾール - 1 - カルボキサミド) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 7 - イル) オキシ) アセテート (0.100 g、0.201 mmol) の溶液にLiOH水和物 (42.0 mg、1.01 mmol) を加えた。反応混合物を10分間0℃で攪拌した。水で希釈した後、混合物をEtOAcで洗浄した。分離した水性層を1MのHCl水溶液を用いてpH 3まで酸性化し、次いでEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して白色フォームとして(S) - 2 - ((3 - (4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H-ピラゾール - 1 - カルボキサミド) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 7 - イル) オキシ) 酢酸 (37.0 mg)

g、39%)を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (1H, d, J=7.2 Hz)、7.89 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.26–7.22 (1H, m)、7.13 (1H, d, J=8.8 Hz)、6.96–6.85 (4H, m)、6.76 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz)、4.92 (1H, dt, J=11.2, 7.6 Hz)、4.65 (3H, m)、4.30 (1H, t, J=10.4 Hz)、3.81 (2H, s)、3.41 (3H, s)

【0148】

ピラゾール中間体に対する一般的な合成反応式

【化16】

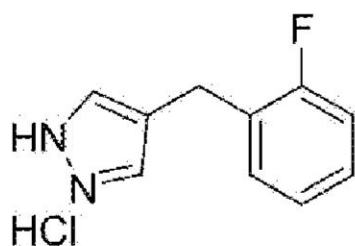


10

【0149】

中間体5: 4-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド

【化17】



20

【0150】

段階A: 4-(2-フルオロベンジル)-1-(オキサン-2-イル)ピラゾール

室温でDME (36 mL)、EtOH (9.0 mL) およびH₂O (9.0 mL) 中1-(オキサン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (3.00 g、10.8 mmol) および1-(ブromoメチル)-2-フルオロベンゼン (2.65 g、14.0 mmol) の溶液にPd(PPh₃)₄ (0.250 g、0.216 mmol) およびK₃PO₄ (6.87 g、32.4 mmol) を添加した。反応混合物をN₂大気下で4時間60 °Cで攪拌した。室温で水で希釈した後、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をSiO₂ (石油エーテル: EtOAc=5:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として4-(2-フルオロベンジル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.73 g、61%) を提供した。LC-MS (ESI) m/z = 261.1 [M+H]⁺

30

40

【0151】

段階B: 4-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド

0 °CでEtOAc (23 mL) 中4-(2-フルオロベンジル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.73 g、6.65 mmol) の溶液にHCl (1,4-ジオキサン中4 M、16.6 mL、66.5 mmol) を加えた。反応混合物を一晩室温で攪拌した。沈殿した固体を濾過によって集め、EtOAcで洗浄し、真空下で乾燥して、灰白色固体として4-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール

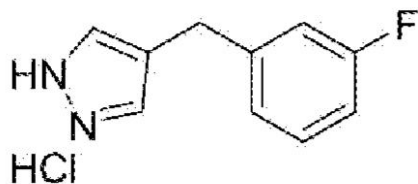
50

ールヒドロクロライド (0.950 g、66%) を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.94 (1H, s)、7.75 (1H, s)、7.27 (2H, dddd, $J=10.2, 7.3, 5.6, 2.5\text{ Hz}$)、7.20–7.09 (2H, m)、3.85 (2H, s)。LC-MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+=177.0$

【0152】

中間体6: 4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド

【化18】



10

【0153】

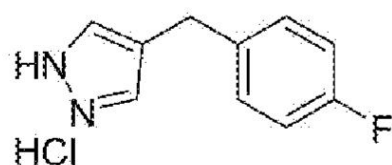
標題化合物を白色固体として2つの段階の間1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼンから中間体6と同様の方法で製造した(53%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.78 (2H, brs)、7.88 (2H, d, $J=2.6\text{ Hz}$)、7.33 (1H, td, $J=8.0, 6.2\text{ Hz}$)、7.12–6.92 (3H, m)、3.86 (2H, s)。LC-MS (ESI) $m/z=177.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

【0154】

中間体7: 4-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド

【化19】



30

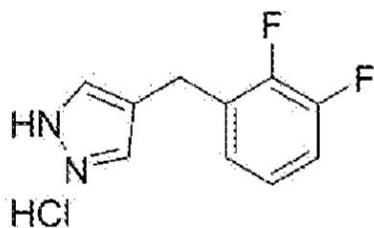
【0155】

表題化合物を、淡褐色固体として2つの段階の間1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼンから中間体6と同様の方法で製造した(62%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.52 (3H, s)、7.97–7.90 (2H, m)、7.31–7.24 (2H, m)、7.16–7.07 (2H, m)、3.84 (2H, s)。LC-MS (ESI) $m/z=177.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0156】

中間体8: 4-(2,3-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド

【化20】



40

【0157】

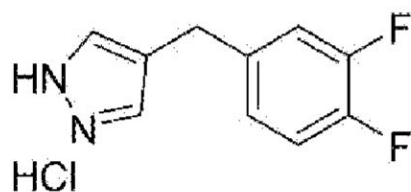
表題化合物を灰白色固体として2つの段階の間1-(ブロモメチル)-2,3-ジフルオロベンゼンから中間体6と同様の方法で製造した(59%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 M

50

H z, DMSO- d_6) : δ 9.16 (3 H, s)、7.73 (2 H, s)、7.28 (1 H, dtd, $J=10.5, 7.9, 2.1$ Hz)、7.19–7.04 (2 H, m)、3.89 (2 H, d, $J=1.6$ Hz)。LC-MS (ESI) $m/z=195$ [M+H]⁺

【0158】

中間体 9 : 4-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド
【化21】



10

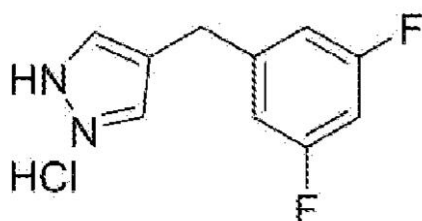
【0159】

表題化合物を灰白色固体として2つの段階の間1-(ブロモメチル)-3,4-ジフルオロベンゼンから中間体6と同様の方法で製造した(63%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 7.62–7.55 (2 H, m)、7.37–7.21 (2 H, m)、7.05 (1 H, ddt, $J=8.3, 4.0, 1.7$ Hz)、3.80 (2 H, s)。LC-MS (ESI) $m/z=195.0$ [M+H]⁺。

20

【0160】

中間体 10 : 4-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド
【化22】



30

【0161】

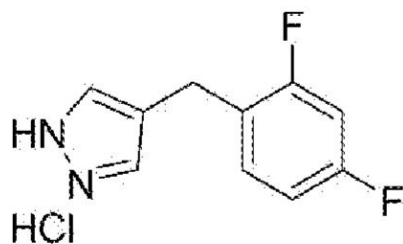
表題化合物を、淡黄色固体として2つの段階の間1-(ブロモメチル)-3,5-ジフルオロベンゼンから中間体6と同様の方法で製造した(66%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.53 (3 H, s)、7.84–7.65 (2 H, m)、7.03 (1 H, tt, $J=9.5, 2.5$ Hz)、6.96 (2 H, qd, $J=5.9, 5.1, 3.2$ Hz)、3.85 (2 H, d, $J=1.9$ Hz)。LC-MS (ESI) $m/z=195.0$ [M+H]⁺。

【0162】

中間体 11 : 4-(2,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド
ド

40

【化 2 3】



【0163】

10

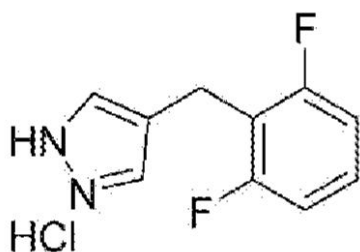
標題化合物を灰白色固体として2つの段階の間1-(ブロモメチル)-2,4-ジフルオロベンゼンから中間体6と同様の方法で製造した(52%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.99 (3H, s)、7.69–7.62 (2H, m)、7.32 (1H, td, $J=8.8, 6.6$ Hz)、7.19 (1H, ddd, $J=10.5, 9.4, 2.6$ Hz)、7.02 (1H, tdd, $J=8.6, 2.6, 1.1$ Hz)、3.81 (2H, s)。LC-MS (ESI) $m/z=195.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間体12: 4-(2,6-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド

【0164】

20

【化 2 4】



【0165】

30

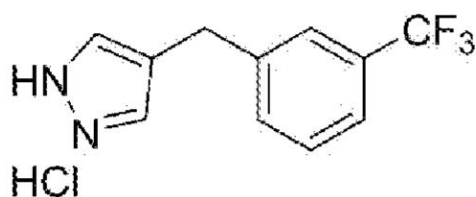
標題化合物を灰白色固体として2つの段階の間2-(ブロモメチル)-1,3-ジフルオロベンゼンから中間体6と同様の方法で製造した(52%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.52 (1H, ddd, $J=26.2, 9.3, 4.8$ Hz)、7.33 (1H, dddd, $J=15.1, 8.4, 6.7, 1.7$ Hz) (4H, q, $J=7.0, 6.4$ Hz)、3.81 (2H, d, $J=3.9$ Hz)。LC-MS (ESI) $m/z=195.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0166】

中間体13: 4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド

【化 2 5】

40



【0167】

表題化合物を淡黄色固体として2つの段階の間1-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンから中間体6と同様の方法で製造した(70%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.08 (2H, brs)、7.93 (2H, s

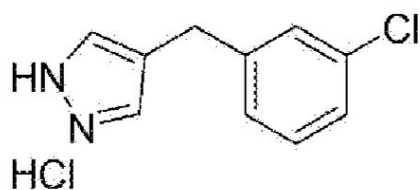
50

)、7.61 (1H, d, $J=2.0$ Hz)、7.59–7.51 (3H, m)、3.96 (2H, s)。LC-MS (ESI) $m/z=227.0$ $[M+H]^+$ 。

中間体14: 4-(3-クロロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド

【0168】

【化26】



10

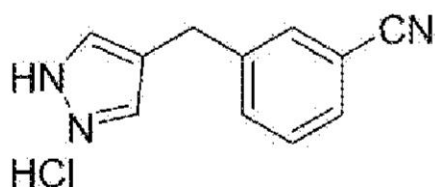
【0169】

表題化合物を、淡褐色固体として2つの段階の間1-(ブロモメチル)-3-クロロベンゼンから中間体6と同様の方法で製造した(63%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.01 (2H, br s)、7.95–7.79 (2H, m)、7.36–7.28 (2H, m)、7.25 (1H, dt, $J=7.9, 1.5$ Hz)、7.21 (1H, dt, $J=7.3, 1.4$ Hz)、3.87–3.83 (2H, m)。LC-MS (ESI) $m/z=193.0$ $[M+H]^+$ 。

【0170】

中間体15: 3-((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゾニトリル

【化27】



20

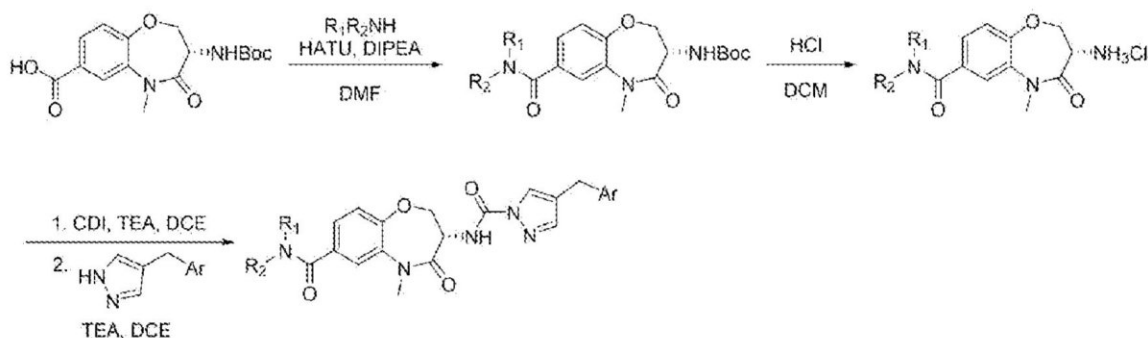
【0171】

表題化合物を、淡褐色固体として2つの段階の間3-(ブロモメチル)-ベンゾニトリルから中間体6と同様の方法で製造した(66%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.67 (2H, br s)、7.85 (2H, d, $J=11.8$ Hz)、7.72 (1H, d, $J=1.9$ Hz)、7.67 (1H, dd, $J=7.6, 1.5$ Hz)、7.63–7.56 (1H, m)、7.51 (1H, t, $J=7.7$ Hz)、3.91 (2H, s)。LC-MS (ESI) $m/z=184.1$ $[M+H]^+$ 。

アミド類似体の一般的な合成反応式

【0172】

【化28】



40

【0173】

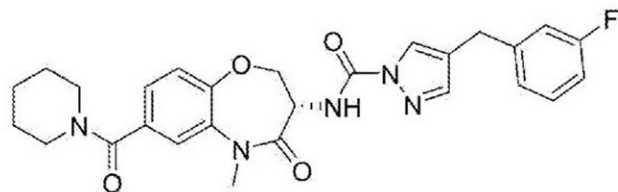
50

実施例

実施例 1 : (S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - (5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【0174】

【化29】



10

【0175】

段階 A : tert - ブチル (S) - (5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート

【0176】

0℃でDMF (1.5 mL) 中 (S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 7 - カルボン酸 (中間体 1、0.100 g、0.297 mmol) およびピペリジン (0.0350 mL、0.357 mmol) の溶液にDIPEA (0.156 mL、0.892 mmol) に続いてHATU (0.170 g、0.446 mmol) を加えた。反応混合物を30分間0℃で攪拌した。水を用いて反応を中止した後、反応混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をSiO₂ (DCM : EtOAc = 1 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体としてtert - ブチル (S) - (5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] - [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート (32.0 mg、27%) を提供した。¹H - NMR (400 MHz, MeOH - d₄) : δ 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz)、7.32 - 7.25 (2H, m)、4.57 (1H, dd, J = 11.6, 7.6 Hz)、4.44 (1H, dd, J = 9.6, 7.6 Hz)、4.30 (1H, dd, J = 11.6, 9.6 Hz)、3.79 - 3.61 (2H, brs)、3.53 - 3.41 (2H, brs)、3.39 (3H, s)、1.78 - 1.51 (6H, m)、1.40 (9H, s)。

20

30

【0177】

段階 B : (S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 7 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] - [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - オンヒドロクロライド

【0178】

0℃でDCM (0.80 mL) 中 tert - ブチル (S) - (5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート (32.0 mg、0.0790 mmol) の溶液にHCl (ジオキサン中 4 M 溶液、0.198 mL、0.793 mmol) を添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌し、真空で濃縮して無色油として (S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 7 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - オンHCl (28.0 mg) を提供し、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。¹H - NMR (400 MHz, MeOH - d₄) : δ 7.49 (1H, s)、7.33 (2H, s)、4.67 (1H, dd, J = 9.6, 7.6 Hz)、4.52 (1H, dd, J = 11.2, 9.6 Hz)、4.43 (1H, dd, J = 10.8, 7.2 Hz)、3.75 - 3.64 (2H, m)、3.

40

50

50-3.37 (2H, m)、3.44 (3H, s)、1.73-1.57 (6H, m)。

【0179】

段階C：(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0180】

0℃でDCE (0.80 mL) 中 (S)-3-アミノ-5-メチル-7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド (27.0 mg、0.0790 mmol) の溶液にCDI (26.0 mg、0.159 mmol) に続いてTEA (0.0280 mL、0.199 mmol) を加えた。反応混合物を1時間0℃で攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。

10

【0181】

0℃でDCE (0.80 mL) 中の残渣の溶液に4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体6、20.0 mg、0.0950 mmol) に続いてTEA (0.0280 mL、0.199 mmol) を加えた。反応混合物を40℃で3時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、反応混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSiO₂ (DCM:EtOAc=1:1) 上で分取-TLCにより精製し、黄色フォームとして(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-7-(ピペリジン-1-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (17.0 mg、42%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (1H, d, J=7.2 Hz)、7.88 (1H, d, J=0.8 Hz)、7.48 (1H, s)、7.33 (1H, d, J=1.6 Hz)、7.28-7.19 (3H, m)、6.96-6.85 (3H, m)、4.94 (1H, dt, J=11.2, 7.2 Hz)、4.73 (1H, dd, J=9.6, 7.6 Hz)、4.34 (1H, dd, J=11.2, 9.6 Hz)、3.81 (2H, s)、3.80-3.59 (2H, m)、3.51-3.36 (2H, m)、3.44 (3H, s)、1.75-1.58 (6H, m)。LC-MS: m/z=506.10 [M+H]⁺。

20

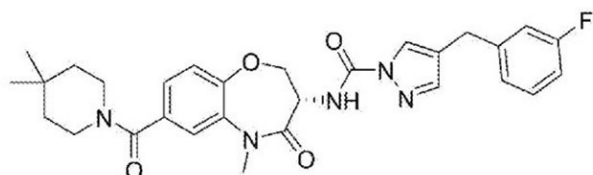
30

【0182】

実施例2：(S)-N-(7-(4,4-ジメチルピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[1,4]オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0183】

【化30】



40

【0184】

段階A:tert-ブチル(S)-(7-(4,4-ジメチルピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート

【0185】

50

標題化合物を中間体 1 および 4, 4-ジメチルピペリジンヒドロクロライドを用いて実施例 1 (段階 A) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO_2 (ヘキサン: EtOAc = 2 : 1 ~ 1 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として *tert*-ブチル (S) - (7 - (4, 4-ジメチルピペリジン-1-カルボニル) - 5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート (94%) を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (1H, d, J = 1.6 Hz)、7.21 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz)、7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz)、5.53 (1H, d, J = 6.4 Hz)、4.68 (1H, dt, J = 11.2, 7.6 Hz)、4.61 (1H, dd, J = 9.2, 7.6 Hz)、4.20 (1H, dd, J = 11.2, 9.6 Hz)、3.78-3.65 (2H, m)、3.49-3.32 (2H, m)、3.41 (3H, s)、1.52-1.47 (2H, m)、1.40 (9H, s)、1.35-1.30 (2H, m)、1.02 (6H, s)。

10

【0186】

段階 B: (S) - 3-アミノ-7 - (4, 4-ジメチルピペリジン-1-カルボニル) - 5-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) - オンヒドロクロライド

【0187】

表題化合物を *tert*-ブチル (S) - (7 - (4, 4-ジメチルピペリジン-1-カルボニル) - 5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメートを用いて実施例 1 (段階 B) と同様の方法で製造した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): δ 7.50 (1H, d, J = 1.2 Hz)、7.33 (2H, d, J = 1.6 Hz)、4.66 (1H, dd, J = 9.6, 7.6 Hz)、4.52 (1H, dd, J = 10.8, 9.6 Hz)、4.42 (1H, dd, J = 10.8, 7.2 Hz)、3.81-3.69 (2H, m)、3.52-3.38 (2H, m)、3.44 (3H, s)、1.48 (2H, m)、1.36 (2H, m)、1.03 (6H, s)。

20

【0188】

段階 C: (S) - N - (7 - (4, 4-ジメチルピペリジン-1-カルボニル) - 5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) - 4 - (3-フルオロベンジル) - 1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

30

【0189】

標題化合物を (S) - 3-アミノ-7 - (4, 4-ジメチルピペリジン-1-カルボニル) - 5-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) - オンヒドロクロライドおよび 4 - (3-フルオロベンジル) - 1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体 6) を用いて実施例 1 (段階 C) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO_2 (DCM : EtOAc = 5 : 1) 上で分取-TLCにより精製し、白色フォームとして (S) - N - (7 - (4, 4-ジメチルピペリジン-1-カルボニル) - 5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) - 4 - (3-フルオロベンジル) - 1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (2つの段階の間 44%) を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (1H, d, J = 7.2 Hz)、7.88 (1H, s)、7.48 (1H, s)、7.33 (1H, d, J = 2.0 Hz)、7.28-7.19 (3H, m)、6.97-6.85 (3H, m)、4.93 (1H, dt, J = 11.2, 7.2 Hz)、4.73 (1H, dd, J = 9.6, 7.6 Hz)、4.34 (1H, dd, J = 11.2, 9.6 Hz)、3.82 (2H, s)、3.79-3.63 (2H, m)、3.53-3.37 (2H, m)、3.45 (3H, s)、1.54-1.42 (2H, m)、1.41-1.29 (2H, m)、1.02 (6H, s)。LC-MS: m/z = 534.20 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

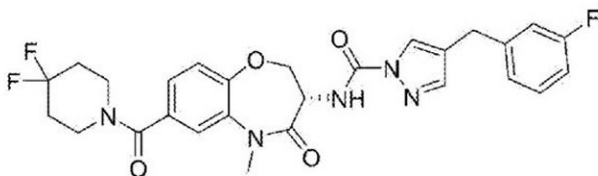
50

【0190】

実施例3：((S)-N-(7-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0191】

【化31】



10

【0192】

段階A：tert-ブチル(S)-(7-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート

【0193】

標題化合物を中間体1および4,4-ジフルオロピペリジンヒドロクロライドを用いて実施例1(段階A)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(DCM:EtOAc=3:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとしてtert-ブチル(S)-(7-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート(98%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.33(1H, d, J=1.6Hz)、7.23(1H, dd, J=8.0, 1.6Hz)、7.18(1H, d, J=8.0Hz)、5.56(1H, d, J=6.8Hz)、4.69(1H, dt, J=11.6, 6.8Hz)、4.60(1H, dd, J=9.6, 6.8Hz)、4.22(1H, dd, J=11.6, 9.6Hz)、4.05-3.49(4H, m)、3.42(3H, s)、2.22-1.90(4H, m)、1.40(9H, s)。

20

30

【0194】

段階B：(S)-3-アミノ-7-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド

【0195】

表題化合物をtert-ブチル(S)-(7-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメートを用いて実施例1(段階B)と同様の方法で製造した。¹H-NMR(400MHz, MeOH-d₄): δ 7.56(1H, d, J=2.0Hz)、7.40(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz)、7.33(1H, d, J=8.4Hz)、4.66(1H, dd, J=9.6, 7.2Hz)、4.52(1H, dd, J=11.2, 9.6Hz)、4.42(1H, dd, J=10.8, 7.2Hz)、3.95-3.76(2H, m)、3.75-3.53(2H, m)、3.45(3H, s)、2.07-1.99(4H, m)。

40

【0196】

段階C：((S)-N-(7-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0197】

50

標題化合物を (S) - 3 - アミノ - 7 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - オンヒドロクロライドおよび 4 - (3 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾールヒドロクロライド (中間体 6) を用いて実施例 1 と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (DCM : EtOAc = 8 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして (S) - N - (7 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド (2 つの段階の間 52 %) を提供した。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.01 (1 H, d, J = 6.8 Hz)、7.88 (1 H, s)、7.48 (1 H, s)、7.37 (1 H, d, J = 1.6 Hz)、7.29 - 7.22、(3 H, m)、6.97 - 6.85 (3 H, m)、4.94 (1 H, dt, J = 11.6, 7.2 Hz)、4.73 (1 H, dd, J = 9.8, 7.2 Hz)、4.36 (1 H, dd, J = 11.6, 10.0 Hz)、4.02 - 3.55 (4 H, m)、3.82 (2 H, s)、3.45 (3 H, s)、2.22 - 1.91 (4 H, m)。LC - MS : m/z = 542.1 [M + H]⁺。

10

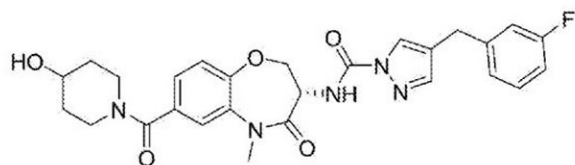
【0198】

実施例 4 : (S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - (7 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

20

【0199】

【化32】



【0200】

30

段階 A : tert - ブチル - (S) - (7 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート

【0201】

標題化合物を中間体 1 およびピペリジン - 4 - オールを用いて実施例 1 (段階 A) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (DCM : MeOH = 20 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして tert - ブチル - (S) - (7 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート (80 %) を提供した。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.30 (1 H, d, J = 1.8 Hz)、7.22 (1 H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz)、7.15 (1 H, d, J = 7.8 Hz)、5.53 (1 H, d, J = 6.9 Hz)、4.71 - 4.65 (1 H, m)、4.60 (1 H, dd, J = 9.6, 7.3 Hz)、4.20 (1 H, dd, J = 11.0, 9.6 Hz)、4.02 (1 H, td, J = 7.9, 3.8 Hz)、3.41 (3 H, s)、3.35 - 3.20 (2 H, m)、2.02 - 1.84 (2 H, m)、1.48 (4 H, m)、1.40 (9 H, s)。

40

【0202】

段階 B : (S) - 3 - アミノ - 7 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - オンヒドロクロライド

50

【0203】

表題化合物を *tert*-ブチル-(S)-(7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメートを用いて実施例1(段階B)と同様の方法で製造した。LC-MS: $m/z = 320.10$ [M+H]⁺。

【0204】

段階C: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0205】

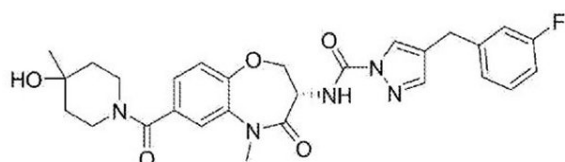
標題化合物を (S)-3-アミノ-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド(中間体6)を用いて実施例1(段階C)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(DCM:EtOAc=10:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(2つの段階の間2%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.01(1H, d, J=7.3Hz)、7.88(1H, s)、7.48(1H, s)、7.34(3H, d, J=1.8Hz)、7.24(3H, d, J=7.8Hz)、7.00-6.85(3H, m)、4.97-4.91(1H, m)、4.73(1H, dd, J=9.6, 7.3Hz)、4.35(1H, d, J=11.2, 9.8Hz)、4.12-4.25(1H, m)、4.02(1H, m)、3.82(2H, s)、3.44(3H, s)、3.37-3.39(1H, m)、2.01-1.91(2H, m)、1.34-1.28(2H, m)、0.89-0.82(2H, m)。LC-MS: $m/z = 522.10$ [M+H]⁺

【0206】

実施例5: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0207】

【化33】



【0208】

段階A: *tert*-ブチル-(S)-(7-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート

【0209】

標題化合物を中間体1および4-メチルピペリジン-4-オールを用いて実施例1(段階A)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(EtOAc:MeOH=9:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として *tert*-ブチル-(S)-(7-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル

カーバメート (89%) を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31 (1H, s)、7.22 (1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz)、7.15 (1H, d, $J=8.0$ Hz)、5.55 (1H, d, $J=6.8$ Hz)、4.71–4.65 (1H, dt, 11.6, 6.8 Hz)、4.61 (1H, dd, $J=9.6, 7.6$ Hz)、4.20 (1H, dd, $J=11.2, 9.6$ Hz)、3.65–3.25 (3H, br)、3.41 (3H, s)、1.78–1.50 (5H, br)、1.40 (9H, s)、1.32 (3H, s)。

【0210】

段階B: (S)-3-アミノ-7-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-4 (5H)-オンヒドロクロライド

10

【0211】

表題化合物を tert-ブチル (S)-7-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル) カーバメートを用いて実施例1 (段階B) と同様の方法で製造した。LC-MS: $m/z = 334.10$ [$M+H$] $^+$ 。

【0212】

段階C: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

20

【0213】

標題化合物を (S)-3-アミノ-7-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-4 (5H)-オンヒドロクロライドおよび 4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体6) を用いて実施例1 (段階C) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO_2 (EtOAc: MeOH = 30:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色フォームとして (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (2つの段階の間67%) を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (1H, d, $J=7.2$ Hz)、7.88 (1H, s)、7.48 (1H, s)、7.34 (1H, d, $J=1.6$ Hz)、7.28–7.24 (2H, m)、7.21 (1H, d, $J=8.2$ Hz)、6.97–6.85 (3H, m)、4.94 (1H, dt, 11.6, 7.2 Hz)、4.73 (1H, dd, $J=9.6, 7.6$ Hz)、4.35 (1H, d, $J=11.2, 9.6$ Hz)、3.81 (2H, s)、3.68–3.27 (3H, m)、3.44 (3H, s)、1.80–1.48 (5H, m)、1.32 (3H, s)。LC-MS: $m/z = 536.20$ [$M+H$] $^+$ 。

30

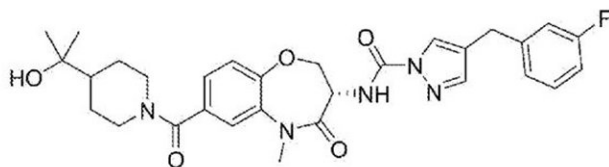
【0214】

実施例6: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

40

【0215】

【化 3 4】



【0 2 1 6】

段階 A : (S) - (7 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート

10

【0 2 1 7】

標題化合物を中間体 1 および 2 - (ピペリジン - 4 - イル) プロパン - 2 - オールを用いて実施例 1 (段階 A) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (DCM : MeOH = 25 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色フォームとして tert - ブチル (S) - (7 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート (94%) 提供した。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.31 (1H, s)、7.22 (1H, d, J = 7.6 Hz)、7.15 (1H, d, J = 8.4 Hz)、5.53 (1H, d, J = 6.8 Hz)、4.91 - 4.73 (1H, brs)、4.68 (1H, dt, J = 11.6, 6.8 Hz)、4.61 (1H, dd, J = 9.6, 7.2 Hz)、4.20 (1H, dd, J = 11.2, 9.6 Hz)、3.98 - 3.82 (1H, brs)、3.41 (3H, s)、3.13 - 2.93 (1H, brs)、2.78 - 2.63 (1H, brs)、1.98 - 1.74 (2H, brs)、1.61 - 1.54 (1H, m)、1.40 (9H, s)、1.23 - 1.37 (2H, m)、1.22 (6H, s)

20

【0 2 1 8】

段階 B : (S) - 3 - アミノ - 7 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - オンヒドロクロライド

30

【0 2 1 9】

表題化合物を tert - ブチル (S) - (7 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメートを用いて実施例 1 (段階 B) と同様の方法で製造した。¹H - NMR (400 MHz, MeOH - d₄) : δ 7.51 (1H, d, J = 3.6 Hz)、7.34 (2H, d, J = 2.0 Hz)、4.77 - 4.71 (1H, brs)、4.67 (1H, dd, J = 9.6, 7.2 Hz)、4.52 (1H, dd, J = 11.2, 9.6 Hz)、4.43 (1H, dd, J = 11.2, 7.2 Hz)、3.89 - 3.77 (1H, brs)、3.45 (3H, s)、3.20 - 3.07 (1H, brs)、2.80 (1H, m)、2.08 - 1.63 (3H, m)、1.58 (3H, s)、1.48 - 1.28 (2H, m)、1.17 (3H, s)。

40

【0 2 2 0】

段階 C : (S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - (7 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【0 2 2 1】

標題化合物を (S) - 3 - アミノ - 7 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4]

50

オキサゼピン-4 (5H)-オンヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体6) を用いて実施例1 (段階C) と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (ヘキサン: EtOAc = 1: 3 ~ 1: 5) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (2つの段階の間25%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (1H, d, J = 6.8 Hz)、7.89 (1H, s)、7.48 (1H, s)、7.35 (1H, d, J = 1.2 Hz)、7.31-7.20 (3H, m)、6.97-6.85 (3H, m)、4.94 (1H, dt, J = 11.2, 7.2 Hz)、4.88-4.80 (1H, brs)、4.73 (1H, dd, J = 9.6, 7.2 Hz)、4.35 (1H, dd, J = 11.2, 9.6 Hz)、3.97-3.85 (1H, brs)、3.81 (2H, s)、3.45 (3H, s)、3.15-2.92 (1H, brs)、2.83-2.63 (1H, brs)、2.00-1.74 (2H, m)、1.58 (1H, t, J = 12.0, 3.2 Hz)、1.40-1.24 (2H, m)、1.21 (6H, s)。LC-MS: m/z = 564.1 [M+H]⁺。

10

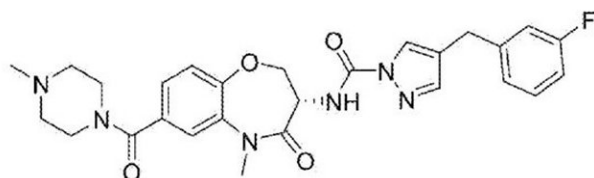
【0222】

実施例7: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

20

【0223】

【化35】



【0224】

段階A: tert-ブチル (S)- (5-メチル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート

30

【0225】

標題化合物を中間体1および1-メチルピペラジンを用いて実施例1 (段階A) と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (石油エーテル: EtOAc = 1: 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油としてtert-ブチル (S)- (5-メチル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート (92%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (1H, d, J = 1.6 Hz)、7.23 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz)、7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz)、5.56 (1H, d, J = 6.8 Hz)、4.68 (1H, dt, J = 11.2, 7.2 Hz)、4.60 (1H, dd, J = 9.2, 7.6 Hz)、4.21 (1H, dd, J = 10.8, 9.6 Hz)、3.81 (2H, brs)、3.50 (2H, brs)、3.41 (3H, s)、2.49 (4H, brs)、2.37 (3H, s)、1.40 (9H, s)。

40

【0226】

段階B: (S)-3-アミノ-5-メチル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H)-オンヒドロクロライド

50

【0227】

表題化合物を *tert*-ブチル (S)-4-(3-(フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル) カルバメートを用いて実施例 1 (段階 B) と同様の方法で製造した。LC-MS: $m/z = 319.1$ [M+H]⁺。

【0228】

段階 C: (S)-4-(3-(フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0229】

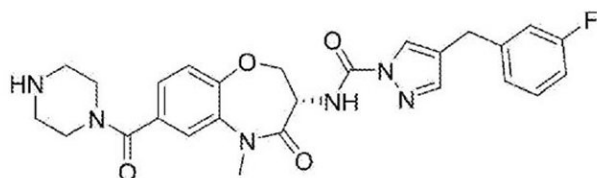
標題化合物を (S)-3-アミノ-5-メチル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-4 (5H)-オンヒドロクロライドおよび 4-(3-(フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体 6) を用いて実施例 1 (段階 C) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (EtOAc: MeOH = 3:1) 上で分取-TLC により精製し、白色固体として (S)-4-(3-(フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (2つの段階の間 6%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (1H, d, J = 7.2 Hz)、7.88 (1H, d, J = 0.8 Hz)、7.48 (1H, s)、7.35 (1H, d, J = 1.6 Hz)、7.28-7.21 (3H, m)、6.97-6.85 (3H, m)、4.94 (1H, dt, J = 11.6, 7.2 Hz)、4.72 (1H, dd, J = 9.6, 7.6)、4.35 (1H, dd, J = 11.6, 10.0 Hz)、3.82 (2H, s)、3.62-3.48 (4H, br)、3.45 (3H, s)、2.51-2.44 (4H, m)、2.34 (3H, s)。LC-MS: $m/z = 521.2$ [M+H]⁺。

【0230】

実施例 8: (S)-4-(3-(フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0231】

【化 36】



【0232】

段階 A: ベンジル (S)-4-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-7-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシレート

【0233】

標題化合物を中間体 1 および ベンジルピペラジン-1-カルボキシレートを用いて実施例 1 (段階 A) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (石油エーテル: EtOAc = 1:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として ベンジル (S)-4-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-7-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (71%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.34 (5H, m)、7.32 (1H, d, J = 1

・ 6 H z) 、 7 . 2 2 (1 H , d d , J = 8 . 4 , 2 . 0 H z) 、 7 . 1 7 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) 、 5 . 5 5 (1 H , d , J = 7 . 2 H z) 、 5 . 1 6 (2 H , s) 、 4 . 6 8 (1 H , d t , J = 1 1 . 2 , 7 . 2 H z) 、 4 . 5 9 (1 H , d d , J = 9 . 6 , 7 . 2 H z) 、 4 . 2 1 (1 H , d d , J = 1 1 . 6 , 9 . 6 H z) 、 3 . 8 5 - 3 . 4 3 (8 H , m) 、 3 . 4 1 (3 H , s) 、 1 . 4 0 (9 H , s) 。

【 0 2 3 4 】

段階 B : t e r t - ブチル (S) - (5 - メチル - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 4 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート

【 0 2 3 5 】

表題化合物をベンジル (S) - 4 - (3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 7 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを用いて実施例 1 (段階 B) と同様の方法で製造した。LC - MS : m / z = 4 3 9 . 1 0 [M + H] ⁺。

【 0 2 3 6 】

段階 C : ベンジル (S) - 4 - (3 - (4 - (3 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 7 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【 0 2 3 7 】

標題化合物をベンジル (S) - 4 - (3 - アミノ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 7 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートヒドロクロライドおよび 4 - (3 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾールヒドロクロライド (中間体 6) を用いて、実施例 1 (段階 C) と同様の方法で製造した。粗質生成物を Si O ₂ (石油エーテル : Et O A c = 1 : 3 ~ 1 : 5) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油としてベンジル (S) - 4 - (3 - (4 - (3 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 7 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 つの段階の間 5 7 %) を提供した。

¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ 8 . 0 0 (1 H , d , J = 7 . 2 H z) 、 7 . 8 8 (1 H , s) 、 7 . 4 8 (1 H , s) 、 7 . 4 1 - 7 . 3 1 (5 H , m) 、 7 . 2 8 - 7 . 2 2 (3 H , m) 、 6 . 9 7 - 6 . 8 6 (3 H , m) 、 5 . 1 6 (2 H , s) 、 4 . 9 4 (1 H , d t , J = 1 1 . 2 , 7 . 2 H z) 、 4 . 7 2 (1 H , d d , J = 1 0 . 0 , 7 . 2 H z) 、 4 . 3 6 (1 H , d d , J = 1 1 . 2 , 1 0 . 0 H z) 、 3 . 9 0 - 3 . 4 8 (8 H , b r) 、 3 . 8 2 (2 H , s) 、 3 . 4 4 (3 H , s) 、

【 0 2 3 8 】

段階 D : (S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - (5 - メチル - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 4 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【 0 2 3 9 】

T H F (0 . 3 0 m L) および M e O H (0 . 3 0 m L) 中ベンジル (S) - 4 - (3 - (4 - (3 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 7 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 8 . 0 m g 、 0 . 0 5 9 0 m m o l) および 1 0 % P d / C (6 . 3 1 m g 、 5 . 9 3 μ m o l) の懸濁液を H ₂ 大気 (1 a t m) 下で 1 8 時間室温で攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、M e O H で洗浄した。濾液を真空で濃縮した。残渣を Si O ₂ (D C M : M e O H = 1 0 : 1 ~ 8 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として (S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - (5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン -

10

20

30

40

50

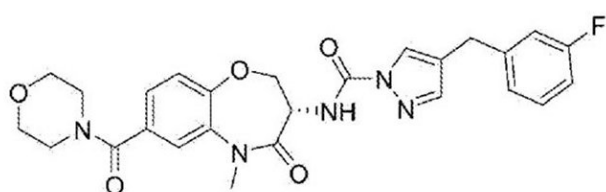
3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (6.00 mg、20%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (1H, d, J=6.8 Hz)、7.87 (1H, s)、7.46 (1H, s)、7.33 (1H, d, J=1.6 Hz)、7.26-7.19 (3H, m)、6.95-6.83 (3H, m)、4.92 (1H, dt, J=11.6, 7.2 Hz)、4.71 (1H, dd, J=9.6, 7.2 Hz)、4.33 (1H, dd, J=11.2, 10.0 Hz)、3.86-3.37 (4H, brs)、3.80 (2H, s)、3.43 (3H, s)、3.02-2.78 (4H, brs)。LC-MS: m/z=507.0 [M+H]⁺。

【0240】

実施例9: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-(モルホリン-4-カルボニル)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0241】

【化37】



10

20

【0242】

段階A: (S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-7-カルボン酸

【0243】

標題化合物を中間体1およびモルホリンを用いて実施例1 (段階A) と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (石油エーテル: EtOAc=1:2~1:3) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色固体としてtert-ブチル (S)- (5-メチル-7-(モルホリン-4-カルボニル)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート (91%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (1H, d, J=1.6 Hz)、7.22 (1H, dd, J=8.4, 1.6 Hz)、7.16 (1H, d, J=8.4 Hz)、5.56 (1H, d, J=7.6 Hz)、4.68 (1H, dt, J=11.2, 7.2 Hz)、4.59 (1H, dd, J=9.6, 7.2 Hz)、4.21 (1H, dd, J=11.2, 9.6 Hz)、3.73 (8H, brs)、3.42 (3H, s)、1.40 (9H, s)。

30

【0244】

段階B: (S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-7-カルボン酸

40

【0245】

標題化合物をtert-ブチル (S)- (5-メチル-7-(モルホリン-4-カルボニル)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル) カーバメートを用いて実施例1 (段階B) と同様の方法で製造した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.60 (2H, s)、7.57 (1H, s)、7.33 (2H, s)、4.62 (1H, dd, J=9.6, 7.6 Hz)、4.48 (1H, dd, J=10.8, 10.4 Hz)、4.40 (1H, dd, J=10.4, 7.2 Hz)、3.63 (4H, brs)、3.41 (4H, brs)、3.36 (3H, s)。

【0246】

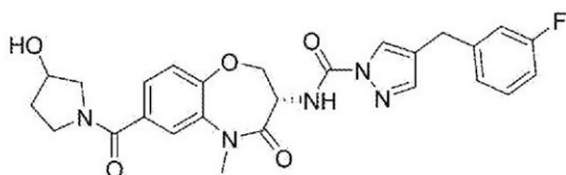
50

段階 C : (S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - (5 - メチル - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド
【0247】

標題化合物を (S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - オンヒドロクロライドおよび 4 - (3 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾールヒドロクロライド (中間体 6) を用いて実施例 1 (段階 C) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (石油エーテル : EtOAc = 1 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして (S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - (5 - メチル - 7 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド (2つの段階の間 56%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.01 (1 H, d, J = 7.2 Hz)、7.88 (1 H, d, J = 0.8 Hz)、7.48 (1 H, s)、7.37 (1 H, d, J = 1.6 Hz)、7.28 - 7.22 (3 H, m)、6.97 - 6.85 (3 H, m)、4.94 (1 H, dt, J = 11.6, 7.2 Hz)、4.72 (1 H, dd, J = 9.6, 7.2 Hz)、4.36 (1 H, dd, J = 11.6, 9.6 Hz)、4.00 - 3.49 (8 H, br s)、3.82 (2 H, s)、3.45 (3 H, s)。LC-MS : m/z = 508.1 [M+H]⁺。
【0248】

実施例 10 : 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - ((3S) - 7 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド
【0249】

【化38】



【0250】

段階 A : tert - ブチル ((3S) - 7 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート
【0251】

標題化合物を中間体 1 およびピロリジン - 3 - オールを用いて実施例 1 (段階 A) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (DCM : MeOH = 10 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として tert - ブチル ((3S) - 7 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート (93%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.45 - 7.32 (2 H, m)、7.16 (1 H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz)、5.56 (1 H, d, J = 6.4 Hz)、4.69 - 4.63 (1 H, m)、4.61 - 4.57 (1 H, m)、4.46 および 4.56 (1 H, s)、4.21 (1 H, dd, J = 11.2, 9.6 Hz)、3.85 - 3.74 (2 H, m)、3.67 - 3.60 (1 H, m)、3.56 - 3.47 (1 H, m)、3.42 - 3.40 (3 H, m)、2.12 - 1.94 (2 H, m)、1.37 - 1.43 (9 H, s)。
【0252】

10

20

30

40

50

段階B：(3S)-3-アミノ-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド

【0253】

標題化合物をtert-ブチル((3S)-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメートを用いて実施例1(段階B)と同様の方法で製造した。¹H-NMR(400MHz, MeOH-d₄): δ 7.63(1H, s)、7.48(1H, d, J=6.4Hz)、7.34(1H, d, J=7.2Hz)、4.72-4.68(1H, m)、4.55(1H, t, J=10.5Hz)、4.43-4.35(1H, m)、4.54および4.42(1H, brs)、3.83-3.69(2H, m)、3.61-3.50(1H, m)、3.46(3H, d, J=5.6Hz)、3.39(1H, m)、2.13-1.98(2H, m)。

10

【0254】

段階C：4-(3-フルオロベンジル)-N-((3S)-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0255】

標題化合物を(3S)-3-アミノ-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド(中間体6)を用いて実施例1(段階C)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(EtOAc:MeOH=30:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色フォームとして(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(2つの段階の間67%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.01(1H, d, J=7.6Hz)、7.88(1H, s)、7.49-7.37(3H, m)、7.28-7.21(2H, m)、6.97-6.85(3H, m)、4.95-4.89(1H, dt, J=11.6, 7.2Hz)、4.72(1H, dd, J=9.6, 7.2Hz)、4.63および4.52(1H, brs)、4.35(1H, dd, J=11.2, 10.0Hz)、3.86-3.74(2H, m)、3.81(2H, s)、3.69-3.52(2H, m)、3.45(3H, d, J=6.4Hz)、2.07-2.01(2H, m)。LC-MS:m/z=508.1[M+H]⁺。

20

30

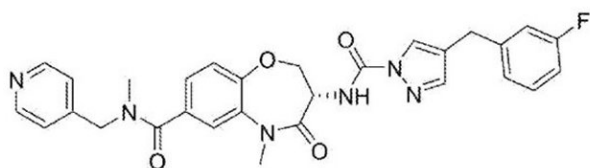
【0256】

実施例11:(S)-3-(4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド)-N,5-ジメチル-4-オキソ-N-(ピリジン-4-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-カルボキサミド

40

【0257】

【化39】



【0258】

段階A:tert-ブチル(S)-(5-メチル-7-(メチル(ピリジン-4-イル

50

メチル) カルバモイル) - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート
【0259】

標題化合物を中間体1およびN-メチル-1-(ピリジン-4-イル)メタンアミンを用いて実施例1(段階A)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(DCM:MeOH=30:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとしてtert-ブチル(S)-(5-メチル-7-(メチル(ピリジン-4-イルメチル)カルバモイル)-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)カーバメート(92%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.64(2H, d, J=3.6Hz)、7.47-7.06(5H, m)、5.62(1H, d, J=6.8Hz)、4.84-4.59(4H, m)、4.24-4.19(1H, m)、3.43-3.32(3H, m)、3.02-2.96(3H, m)、1.40(9H, s)。

10

【0260】

段階B:(S)-3-アミノ-N, 5-ジメチル-4-オキソ-N-(ピリジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-7-カルボキサミドヒドロクロライド

【0261】

標題化合物をtert-ブチル(S)-(5-メチル-7-(メチル(ピリジン-4-イル)カルバモイル)-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)カーバメートを用いて実施例1と同様の方法で製造した。¹H-NMR(400MHz, MeOH-d₄): δ 8.86(2H, d, J=6.0Hz)、8.11(2H, d, J=4.8Hz)、7.71(1H, s)、7.55(1H, d, J=8.0Hz)、7.39(1H, d, J=8.0Hz)、5.06(2H, s)、4.72-4.66(1H, m)、4.61-4.52(1H, m)、4.48-4.42(1H, m)、3.48(3H, s)、3.19(3H, s)。

20

【0262】

段階C:(S)-3-(4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド)-N, 5-ジメチル-4-オキソ-N-(ピリジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-7-カルボキサミド

30

【0263】

標題化合物を(S)-3-アミノ-N, 5-ジメチル-4-オキソ-N-(ピリジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-7-カルボキサミドヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド(中間体6)を用いて実施例1と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=1:5)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)-3-(4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド)-N, 5-ジメチル-4-オキソ-N-(ピリジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-7-カルボキサミド(2つの段階の間49%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.64(2H, d, J=5.2Hz)、7.99(1H, d, J=6.8Hz)、7.87(1H, s)、7.47(1H, s)、7.44-7.12(6H, m)、6.96-6.85(3H, m)、4.91(1H, s)、4.75-4.72(3H, m)、4.38-4.33(1H, m)、3.81(2H, s)、3.51-3.30(3H, m)、3.13-2.99(3H, m)。LC-MS:m/z=543.2[M+H]⁺。

40

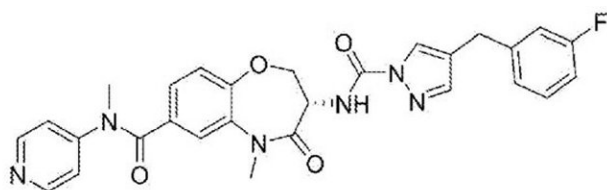
【0264】

実施例12:(S)-3-(4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド)-N, 5-ジメチル-4-オキソ-N-(ピリジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-7-カルボキサミド

50

【0265】

【化40】



【0266】

段階A：tert-ブチル（S）-（5-メチル-7-（メチル（ピリジン-4-イル）カルバモイル）-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート

10

【0267】

標題化合物を中間体1およびN-メチルピリジン-4-アミンを用いて実施例1（段階A）と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂（EtOAc：MeOH＝20：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとしてtert-ブチル（S）-（5-メチル-7-（メチル（ピリジン-4-イル）カルバモイル）-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート（99%）を提供した。¹H-NMR（400MHz，CDCl₃）：δ 8.52（2H，d，J＝6.4Hz）、7.24（1H，d，J＝2.0Hz）、7.17（1H，dd，J＝8.4，2.0Hz）、7.02-6.96（3H，m）、5.52（1H，d，J＝6.0Hz）、4.62-4.53（2H，m）、4.21-4.14（1H，m）、3.54（3H，s）、3.19（3H，s）、1.40（9H，s）。

20

【0268】

段階B：（S）-3-アミノ-N，5-ジメチル-4-オキソ-N-（ピリジン-4-イル）-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-カルボキサミドヒドロクロライド

【0269】

標題化合物をtert-ブチル（S）-（5-メチル-7-（メチル（ピリジン-4-イル）カルバモイル）-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメートを用いて実施例1（段階B）と同様の方法で製造した。¹H-NMR（400MHz，MeOH-d₄）：δ 8.66（2H，d，J＝7.2Hz）、7.94（2H，d，J＝7.2Hz）、7.80（1H，d，J＝1.6Hz）、7.53（1H，dd，J＝8.8，1.6Hz）、7.33（1H，d，J＝8.0Hz）、4.74（1H，dd，J＝9.2，6.8Hz）、4.61-4.50（2H，m）、3.64（3H，s）、3.43（3H，s）。

30

【0270】

段階C：（S）-3-（4-（3-フルオロベンジル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド）-N，5-ジメチル-4-オキソ-N-（ピリジン-4-イル）-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-カルボキサミド

40

【0271】

標題化合物を（S）-3-アミノ-N，5-ジメチル-4-オキソ-N-（ピリジン-4-イル）-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-カルボキサミドヒドロクロライドおよび4-（3-フルオロベンジル）-1H-ピラゾールヒドロクロライド（中間体6）を用いて実施例1と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂（ヘキサン：EtOAc＝1：5）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして（S）-3-（4-（3-フルオロベンジル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド）-N，5-ジメチル-4-オキソ-N-（ピリジン-4-イル）-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-カルボキサミド（2つの段階の間49%）を提供した。¹H-NMR（400MHz，CDCl₃

50

) : δ 8.52 (2H, dd, $J=4.8, 2.0$ Hz)、7.95 (1H, d, $J=7.6$ Hz)、7.88 (1H, d, $J=0.8$ Hz)、7.46 (1H, s)、7.28–7.21 (3H, m)、7.07 (1H, d, $J=8.0$ Hz)、6.99 (2H, dd, $J=4.8, 2.0$ Hz)、6.96–6.84 (3H, m)、4.82 (1H, dt, $J=11.6, 7.2$ Hz)、4.67 (1H, dd, $J=9.6, 7.2$ Hz)、4.32 (1H, dd, $J=11.2, 9.6$ Hz)、3.81 (2H, s)、3.55 (3H, s)、3.21 (3H, s)。LC-MS: $m/z=529.10$ [M+H]⁺。

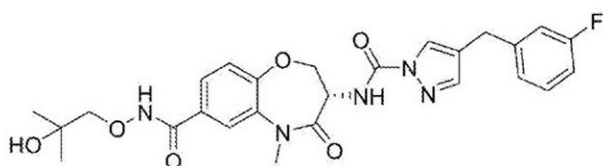
【0272】

実施例13: (S)-3-(4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-カルボキサミド

10

【0273】

【化41】



20

【0274】

段階A: tert-ブチル (S)- (7-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)カルバモイル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル) カーバメート

【0275】

標題化合物を中間体1および1-(アミノオキシ)-2-メチルプロパン-2-オールを用いて実施例1 (段階A) と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (ヘキサン: EtOAc = 3:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として tert-ブチル (S)- (7-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)カルバモイル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル) カーバメート (35%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7.80 (1H, d, $J=2.0$ Hz)、7.68 (1H, dd, $J=8.4, 2.0$ Hz)、7.28 (1H, d, $J=8.4$ Hz)、4.55 (1H, dd, $J=12.0, 7.6$ Hz)、4.44 (1H, dd, $J=9.6, 7.2$ Hz)、4.33 (1H, dd, $J=12.0, 10.0$ Hz)、3.88 (2H, s)、3.62 (1H, s)、3.41 (3H, s)、1.41 (9H, s)、1.29 (6H, s)。

30

【0276】

段階B: ((S)-3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-カルボキサミド) ヒドロクロライド

40

【0277】

表題化合物を tert-ブチル (S)- (7-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)カルバモイル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル) カーバメートを用いて実施例1 (段階B) と同様の方法で製造した。LC-MS: $m/z=324.1$ [M+H]⁺。

【0278】

段階C: (S)-3-(4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチル-4-オキ

50

ソー2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-7-カルボキサミド

【0279】

標題化合物を (S)-3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチル-4-オキソー2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-7-カルボキサミドヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体6) を用いて実施例1 (段階C) と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (ヘキサン: EtOAc=1:4) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして (S)-3-(4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチル-4-オキソー2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-7-カルボキサミド (2つの段階の間6%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (1H, d, J=7.2 Hz)、7.88 (1H, d, J=0.8 Hz)、7.47 (1H, s)、7.27-7.22 (1H, m)、7.13 (1H, dd, J=6.8, 2.8 Hz)、6.96-6.82 (5H, m)、4.91 (1H, td, J=10.8, 6.0 Hz)、4.74 (1H, d, J=2.0 Hz)、4.67 (1H, dd, J=10.0, 7.6 Hz)、4.25 (1H, dd, J=11.2, 9.6 Hz)、3.81 (2H, s)、3.42 (3H, s)、1.53 (6H, s)。LC-MS: m/z=526.10 [M+H]⁺

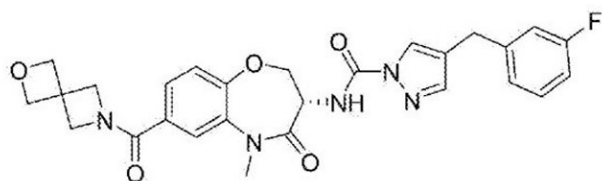
10

【0280】

実施例14: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソー7-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-カルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0281】

【化42】



20

30

【0282】

段階A: メチル (S)-3-アミノ-5-メチル-4-オキソー2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-7-カルボキシレートヒドロクロライド

【0283】

0°CでDCM (14 mL) 中メチル (S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-メチル-4-オキソー2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-7-カルボキシレート (中間体1で段階D、0.500 g、1.43 mmol) の溶液にHCl (ジオキサン中4 M溶液、3.57 mL、14.3 mmol) を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した。沈殿した固体を濾過により集め、DCMで洗浄し、真空下で乾燥させ、白色固体としてメチル (S)-3-アミノ-5-メチル-4-オキソー2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-7-カルボキシレートヒドロクロライド (0.392 g、96%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (1H, d, J=1.6 Hz)、7.96 (1H, dd, J=8.4, 1.6 Hz)、7.36 (1H, d, J=8.4 Hz)、4.67 (1H, dd, J=10.0, 7.2 Hz)、4.55 (1H, dd, J=11.6, 10.0 Hz)、4.39 (1H, dd, J=11.2, 7.2 Hz)、3.93 (3H, s)、3.46 (3H, s)。

40

【0284】

50

段階B：メチル（S）－3－（4－（3－フルオロベンジル）－1H－ピラゾール－1－カルボキサミド）－5－メチル－4－オキソ－2，3，4，5－テトラヒドロベンゾ [b] [1，4] オキサゼピン－7－カルボキシレート

【0285】

表題化合物をメチル（S）－3－アミノ－5－メチル－4－オキソ－2，3，4，5－テトラヒドロベンゾ [b] [1，4] オキサゼピン－7－カルボキシレートヒドロクロライドおよび4－（3－フルオロベンジル）－1H－ピラゾールヒドロクロライド（中間体6）を用いて実施例1（段階C）と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂（ヘキサン：EtOAc＝1：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとしてメチル（S）－3－（4－（3－フルオロベンジル）－1H－ピラゾール－1－カルボキサミド）－5－メチル－4－オキソ－2，3，4，5－テトラヒドロベンゾ [b] [1，4] オキサゼピン－7－カルボキシレート（93%）を提供した。¹H-NMR（400MHz，CDCl₃）：δ 8.00（1H，d，J＝7.2Hz）、7.93（2H，m）、7.88（1H，d，J＝1.2Hz）、7.48（1H，s）、7.28－7.23（2H，m）、6.96－6.85（3H，m）、4.90（1H，dt，J＝11.2，7.2Hz）、4.73（1H，dd，J＝9.6，7.2Hz）、4.38（1H，dd，J＝11.2，9.6Hz）、3.95（3H，s）、3.81（2H，s）、3.47（3H，s）

10

【0286】

段階C：（S）－3－（4－（3－フルオロベンジル）－1H－ピラゾール－1－カルボキサミド）－5－メチル－4－オキソ－2，3，4，5－テトラヒドロベンゾ [b] [1，4] オキサゼピン－7－カルボン酸

20

【0287】

0℃でTHF（1.1mL）中メチル（S）－3－（4－（3－フルオロベンジル）－1H－ピラゾール－1－カルボキサミド）－5－メチル－4－オキソ－2，3，4，5－テトラヒドロベンゾ [b] [1，4] オキサゼピン－7－カルボキシレート（50.0mg、0.111mmol）の溶液に、2M水性LiOH水和物（0.276mL、0.553mmol）を加えた。反応混合物を20時間10℃で攪拌した。真空中で濃縮した後、残渣を水で希釈し、1MのHCl水溶液で処理した。沈殿した固体を濾過により集め、水で洗浄し、真空中で乾燥させ、白色固体として（S）－3－（4－（3－フルオロベンジル）－1H－ピラゾール－1－カルボキサミド）－5－メチル－4－オキソ－2，3，4，5－テトラヒドロベンゾ [b] [1，4] オキサゼピン－7－カルボン酸（34.0mg、70%）を提供した。LC-MS：m/z＝439.0 [M+H]⁺。

30

【0288】

段階D：（S）－4－（3－フルオロベンジル）－N－（5－メチル－4－オキソ－7－（2－オキサ－6－アザスピロ [3.3] ヘプタン－6－カルボニル）－2，3，4，5－テトラヒドロベンゾ [b] [1，4] オキサゼピン－3－イル）－1H－ピラゾール－1－カルボキサミド

【0289】

0℃でDMSO（0.62mL）中（S）－3－（4－（3－フルオロベンジル）－1H－ピラゾール－1－カルボキサミド）－5－メチル－4－オキソ－2，3，4，5－テトラヒドロベンゾ [b] [1，4] オキサゼピン－7－カルボン酸（27.0mg、0.0620mmol）および2－オキサ－6－アザスピロ [3.3] ヘプタン（6.11mg、0.0620mmol）の溶液にDIPEA（0.0320mL、0.185mmol）に続いてHATU（35.0mg、0.0920mmol）を加えた。反応混合物を30分間0℃で攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSiO₂（DCM：MeOH＝30：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして（S）－4－（3－フルオロベンジル）－N－（5－メチル－4－オキソ－7－（2－オキサ－6－アザスピロ [3.3] ヘプタン－6－カルボニ

40

50

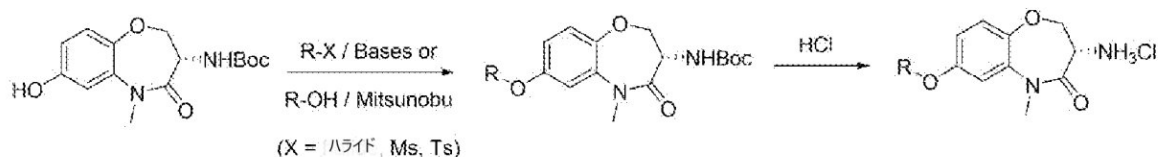
ル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (21 mg、66%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.00 (1H, d, J = 6.8 Hz)、7.88 (1H, d, J = 0.8 Hz)、7.61 (1H, d, J = 1.6 Hz)、7.48 (1H, s)、7.42 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz)、7.28-7.24 (1H, m)、7.22 (1H, d, J = 8.0 Hz)、6.97-6.85 (3H, m)、4.91 (1H, dt, J = 11.6, 7.6 Hz)、4.84 (4H, d, J = 7.6 Hz)、4.72 (1H, dd, J = 9.6, 7.6 Hz)、4.51 (2H, s)、4.37 (2H, s)、4.36 (1H, dd, J = 11.6, 9.6 Hz)、3.81 (2H, s)、3.45 (3H, s)。LC-MS : m/z = 520.10 [M+H]⁺。

10

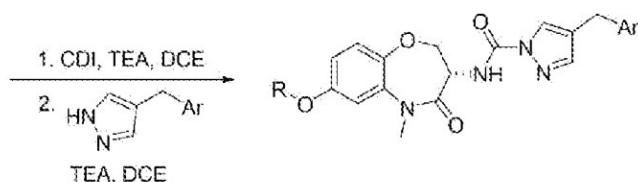
エーテル類似体に対する一般的な合成反応式

【0290】

【化43】



20



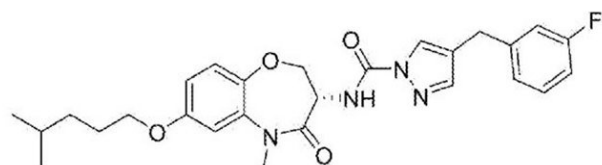
【0291】

実施例15 : (S) - 4 - (3-フルオロベンジル) - N - (5-メチル-7-((4-メチルペンチル)オキシ) - 4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

30

【0292】

【化44】



【0293】

段階A : tert-ブチル (S) - (5-メチル-7-((4-メチルペンチル)オキシ) - 4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カルバメート

40

【0294】

0℃でDMF (4.9 mL) 中 tert-ブチル (S) - (7-ヒドロキシー-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カルバメート (中間体2、0.150 g、0.486 mmol) および4-メチルペンチルメタンスルホネート (0.105 g、0.584 mmol) の溶液にCs₂CO₃ (0.317 g、0.973 mmol) を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をSiO

50

2 (ヘキサン: EtOAc = 5 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として tert-ブチル (S) - (5-メチル-7-((4-メチルペンチル) オキシ) -4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート (0.191 g、100%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.04 (1H, dd, J = 7.2, 0.8 Hz)、6.71-6.68 (2H, m)、5.51 (1H, d, J = 7.6 Hz)、4.65 (1H, dt, J = 11.2, 7.2 Hz)、4.52 (1H, dd, J = 9.6, 7.2 Hz)、4.22 (1H, t, J = 6.4 Hz)、4.09-4.07 (1H, m)、3.91 (2H, t, J = 6.4 Hz)、3.38 (3H, s)、3.01 (2H, s)、1.82-1.72 (2H, m)、1.67-1.55 (1H, m)、1.40 (9H, s)、1.28-1.38 (2H, m)、0.93 (6H, d, J = 6.4 Hz)

10

【0295】

段階B: (S) - 3-アミノ-5-メチル-7-((4-メチルペンチル) オキシ) -2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -オンヒドロクロライド

【0296】

0℃でDCM (4.9 mL) 中 tert-ブチル (S) - (5-メチル-7-((4-メチルペンチル) オキシ) -4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート (0.191 g、0.487 mmol) の溶液にHCl (ジオキサン中4M溶液、1.22 mL、4.87 mmol) を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。真空中で濃縮した後、残渣をDCMおよびEt₂Oから凝固させた。固体を濾過により集め、真空中で乾燥させ、白色固体として (S) - 3-アミノ-5-メチル-7-((4-メチルペンチル) オキシ) -2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -オンヒドロクロライド (0.123 g、77%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (1H, d, J = 8.8 Hz)、6.72 (1H, d, J = 2.8 Hz)、6.69 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz)、4.84-4.72 (2H, m)、4.45 (1H, dd, J = 10.4, 8.0 Hz)、3.94-3.84 (2H, m)、3.26 (3H, s)、1.80-1.73 (2H, m)、1.66-1.56 (1H, m)、1.35-1.30 (2H, m)、0.93 (3H, s)、0.91 (3H, s)

20

30

【0297】

段階C: (S) - 4-(3-フルオロベンジル) -N-(5-メチル-7-((4-メチルペンチル) オキシ) -4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0298】

0℃でDCE (3.7 mL) 中 (S) - 3-アミノ-5-メチル-7-((4-メチルペンチル) オキシ) -2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -オンヒドロクロライド (0.123 g、0.374 mmol) の溶液にCDI (0.121 g、0.748 mmol) に続いてTEA (0.130 mL、0.935 mmol) を加えた。反応混合物を0℃で1.5時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。

40

【0299】

0℃でDCE (3.7 mL) 中の残渣の溶液に4-(3-フルオロベンジル) -1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体6、0.0950 g、0.449 mmol) に続いてTEA (0.130 mL、0.935 mmol) を加え、反応混合物を40℃で16時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSiO₂ (ヘキサン: EtOAc = 5 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として (S) - 4-(3-フルオロベンジル) -N-(5-メチル-7-((4-メチル

50

ルペンチル) オキシ) - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] - オキサゼピン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド (0.127 g、68%) を提供した。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (1H, d, J = 7.6 Hz)、7.88 (1H, d, J = 0.8 Hz)、7.47 (1H, s)、7.28 - 7.22 (1H, m)、7.10 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz)、6.96 - 6.85 (3H, m)、6.75 (2H, m)、4.90 (1H, dt, J = 10.8, 7.6 Hz)、4.66 (1H, dd, J = 10.0, 7.6 Hz)、4.24 (1H, dd, J = 10.8, 9.6 Hz)、3.93 (2H, t, J = 6.4 Hz)、3.81 (2H, s)、3.42 (3H, s)、1.83 - 1.76 (2H, m)、1.63 (1H, m)、1.38 - 1.32 (2H, m)、0.94 (3H, s)、0.92 (3H, s)。LC - MS: m/z = 495.20 [M + H]⁺。

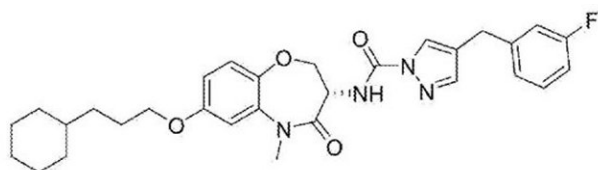
10

【0300】

実施例 16: (S) - N - (7 - (3 - シクロヘキシルプロポキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【0301】

【化 45】



20

【0302】

段階 A: tert - ブチル (S) - (7 - (3 - シクロヘキシルプロポキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート

【0303】

標題化合物を中間体 2 および 3 - シクロヘキシルプロピルメタンスルホネートを用いて実施例 15 (段階 A) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (ヘキサン: EtOAc = 5:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として tert - ブチル (S) - (7 - (3 - シクロヘキシルプロポキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] - オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート (86%) を提供した。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.04 (1H, dd, J = 7.2, 2 Hz)、6.70 - 6.68 (2H, m)、5.49 (1H, d, J = 7.2 Hz)、4.65 (1H, dt, J = 10.8, 7.2 Hz)、4.52 (1H, dd, J = 9.6, 7.2 Hz)、4.09 (1H, dd, J = 10.8, 9.6 Hz)、3.90 (2H, t, J = 6.8 Hz)、3.38 (3H, s)、1.82 - 1.67 (7H, m)、1.40 (9H, s)、1.36 - 1.18 (6H, m)、0.96 - 0.87 (2H, m)。

30

40

【0304】

段階 B: (S) - 3 - アミノ - 7 - (3 - シクロヘキシルプロポキシ) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - オンヒドロクロライド

【0305】

表題化合物を tert - ブチル (S) - (7 - (3 - シクロヘキシルプロポキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメートを用いて実施例 15 (段階 B) と同様の方法で製造した。真空中で濃縮した後、残渣を DCM および イソプロピルエーテルから凝固させ、淡青色固体として (S) - 3 - アミノ - 7 - (3 - シクロヘキシルプロポキシ) - 5 - メチル - 2,

50

3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -オンヒドロクロライド (83%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (1H, d, J=8.8 Hz)、6.72-6.67 (2H, m)、4.84-4.70 (2H, m)、4.44 (1H, dd, J=11.2, 8.8 Hz)、3.93-3.84 (2H, m)、3.27 (3H, s)、1.81-1.64 (7H, m)、1.35-1.10 (6H, m)、0.95-0.85 (2H, m)

【0306】

段階C: (S)-N-(7-(3-シクロヘキシルプロポキシ)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

10

【0307】

標題化合物を (S)-3-アミノ-7-(3-シクロヘキシルプロポキシ)-5-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -オンヒドロクロライドおよび 4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体6) を用いて実施例15 (段階C) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (ヘキサン: EtOAc=5:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として (S)-N-(7-(3-シクロヘキシルプロポキシ)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (69%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (1H, d, J=7.6 Hz)、7.88 (1H, d, J=0.8 Hz)、7.47 (1H, s)、7.28-7.22 (1H, m)、7.10 (1H, dd, J=6.4, 2.8 Hz)、6.96-6.85 (3H, m)、6.74 (2H, m)、4.90 (1H, dt, J=11.2, 7.6 Hz)、4.66 (1H, dd, J=10.4, 9.6 Hz)、4.24 (1H, dd, J=11.2, 9.6 Hz)、3.93 (2H, t, J=6.4 Hz)、3.81 (2H, s)、3.41 (3H, s)、1.83-1.65 (7H, m)、1.37-1.13 (6H, m)、0.97-0.85 (2H, m)。LC-MS: m/z=535.20 [M+H]⁺。

20

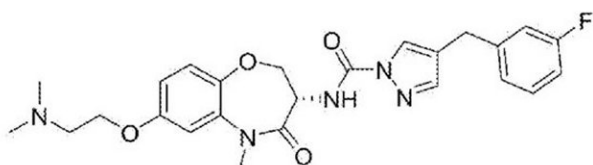
【0308】

実施例17: (S)-N-(7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

30

【0309】

【化46】



40

【0310】

段階A: tert-ブチル (S)- (7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート

【0311】

0℃で THF (4.0 mL) 中 tert-ブチル (S)- (7-ヒドロキシ-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート (中間体2、130 mg、0.442 mmol) および 2-(ジメチルアミノ) エタン-1-オール (0.0630 mL、0.632 mmol) の溶液に PPh₃ (221 mg、0.843 mmol) に続いて DIAD (0.164 mL、0.

50

843 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。真空下で濃縮した後、残渣をSiO₂ (ヘキサン：EtOAc=1：1～EtOAc：MeOH=10：1～EtOAc：MeOH：NH₄OH=100：10：1)上でカラムクロマトグラフィーした後、NH₂-SiO₂ (ヘキサン：EtOAc=3：1～1：1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油としてtert-ブチル(S)-(7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)カーバメート (40.0 mg、25%)を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.03 (1H, d, J=8.8 Hz)、6.75-6.70 (2H, m)、5.46 (1H, d, J=7.2 Hz)、4.67-4.60 (1H, m)、4.51 (1H, dd, J=9.6, 7.2 Hz)、4.10-4.00 (3H, m)、3.36 (3H, s)、2.77-2.67 (2H, m)、2.37 (6H, s)、1.38 (9H, s)。

10

【0312】

段階B：(S)-3-アミノ-7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-4 (5H)-オンヒドロクロライド

【0313】

表題化合物をtert-ブチル(S)-(7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)カーバメートを用いて実施例15 (段階B)と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS：m/z=280.1 [M+H]⁺。

20

【0314】

段階C：(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロプ-1-イン-1-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0315】

標題化合物を(S)-3-アミノ-7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-4 (5H)-オンヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体6)を用いて実施例15 (段階C)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (DCM：MeOH=50：1～20：1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として(S)-N-(7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (2つの段階の間16%)を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (1H, d, J=7.2 Hz)、7.86 (1H, s)、7.45 (1H, s)、7.29-7.21 (1H, m)、7.09 (1H, d, J=8.8 Hz)、6.98-6.84 (3H, m)、6.78-6.74 (2H, m)、4.92-4.85 (1H, m)、4.65 (1H, dd, J=9.6, 7.6 Hz)、4.23 (1H, dd, J=10.8, 10.0 Hz)、4.05 (2H, t, J=5.8 Hz)、3.80 (2H, s)、3.39 (3H, s)、2.79-2.69 (2H, m)、2.35 (6H, s)。LC-MS：m/z=482.1 [M+H]⁺。

30

40

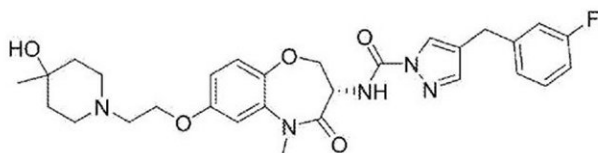
【0316】

実施例18：(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)エトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0317】

50

【化 4 7】



【0318】

段階A：tert-ブチル-（S）-（7-（2-（4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル）エトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート

10

【0319】

DMF（1.0 mL）中tert-ブチル（S）-（7-ヒドロキシ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート（中間体2、91.0 mg、0.290 mmol）、1-（2-クロロエチル）-4-メチルピペリジン-4-オール（100 mg、0.560 mmol）、NaI（4.00 mg、0.030 mmol）とK₂CO₃（123 mg、0.890 mmol）の混合物を80℃で4時間撹拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をSiO₂（DCM：MeOH＝10：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとしてtert-ブチル-（S）-（7-（2-（4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル）エトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート（50.0 mg、59%）を提供した。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 7.04（1H, d, J＝8.7 Hz）、6.74-6.70（2H, m）、5.47（1H, d, J＝7.3 Hz）、4.68-4.61（1H, m）、4.52（1H, dd, J＝9.6, 7.3 Hz）、4.09（3H, dd, J＝11.2, 9.8 Hz）、3.37（3H, s）、2.83-2.60（4H, m）、1.82-1.73（2H, m）、1.65-1.59（4H, m）、1.39（9H, s）、1.27（3H, s）。

20

【0320】

段階B：（S）-3-アミノ-7-（2-（4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル）エトキシ）-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4（5H）-オンヒドロクロライド

30

【0321】

表題化合物をtert-ブチル-（S）-（7-（2-（4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル）エトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメートを用いて実施例15（段階B）と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS：m/z＝350.10 [M+H]⁺。

【0322】

段階C：（S）-4-（3-フルオロベンジル）-N-（7-（2-（4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル）エトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

40

【0323】

標題化合物を（S）-3-アミノ-7-（2-（4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル）エトキシ）-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4（5H）-オンヒドロクロライドおよび4-（3-フルオロベンジル）-1H-ピラゾールヒドロクロライド（中間体6）を用いて実施例15（段階C）と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂（DCM：MeOH＝20：1）上でカラムクロマ

50

トグラフィーにより精製し、白色フォームとして (S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - (7 - (2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド (2つの段階の間 42%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (1H, d, J = 7.3 Hz)、7.88 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.24 - 7.22 (1H, m)、7.10 (1H, dd, J = 6.6, 2.5 Hz)、7.00 - 6.85 (3H, m)、6.76 (2H, dd, J = 7.3, 2.7 Hz)、4.93 - 4.86 (1H, m)、4.65 (1H, dd, J = 9.8, 7.5 Hz)、4.24 (1H, dd, J = 11.2, 9.8 Hz)、4.10 (2H, t, J = 5.9 Hz)、3.81 (2H, s)、3.41 (3H, s)、2.84 (2H, t, J = 5.7 Hz)、2.71 - 2.69 (2H, m)、2.55 - 2.49 (2H, m)、1.73 (2H, m)、1.63 (2H, m)、1.26 (3H, s)。LC-MS: m/z = 552.20 [M+H]⁺。

10

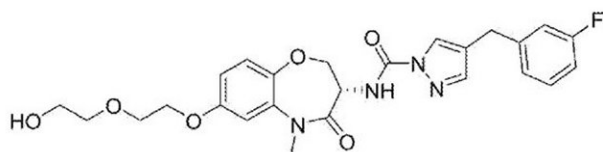
【0324】

実施例 19: (S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - (7 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

20

【0325】

【化 48】



【0326】

段階 A: tert-ブチル (S) - (5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート

30

【0327】

標題化合物を中間体 2 および 2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネートを用いて実施例 15 (段階 A) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (ヘキサン: EtOAc = 1:4 ~ 1:9) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として tert-ブチル (S) - (7 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート (86%) を提供した。LC-MS: m/z = 341.1 [M-tBu+H]⁺。

【0328】

段階 B: (S) - 3 - アミノ - 7 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - オンヒドロクロライド

40

【0329】

表題化合物を tert-ブチル (S) - (7 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメートを用いて実施例 15 (段階 B) と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz)、6.77 - 6.75 (1H, m)、6.72 (1H, td, J = 8.8, 2.4 Hz)、4.41 - 4.36 (1H, m)、4.15

50

− 4.11 (2H, m)、4.08−4.02 (1H, m)、3.89−3.56 (2H, m)、3.78−3.67 (5H, m)、3.38 (3H, s)。

【0330】

段階C：(S)−4−(3−フルオロベンジル)−N−(7−(2−(2−ヒドロキシエトキシ)エトキシ)−5−メチル−4−オキソ−2, 3, 4, 5−テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン−3−イル)−1H−ピラゾール−1−カルボキサミド

【0331】

標題化合物を(S)−3−アミノ−7−(2−(2−ヒドロキシエトキシ)エトキシ)−5−メチル−2, 3−ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン−4 (5H)−オンヒドロクロライドおよび4−(3−フルオロベンジル)−1H−ピラゾールヒドロクロライド (中間体6) を用いて実施例15 (段階C) と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (ヘキサン：EtOAc = 1 : 4) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)−4−(3−フルオロベンジル)−N−(7−(2−(2−ヒドロキシエトキシ)エトキシ)−5−メチル−4−オキソ−2, 3, 4, 5−テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン−3−イル)−1H−ピラゾール−1−カルボキサミド (2つの段階の間17%) を提供した。¹H−NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.97 (1H, d, J = 7.6 Hz)、7.88 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.27−7.22 (1H, m)、7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz)、6.96−6.93 (1H, m)、6.91−6.84 (2H, m)、6.80−6.76 (2H, m)、4.90 (1H, td, J = 11.2, 7.0 Hz)、4.65 (1H, dd, J = 9.6, 7.6 Hz)、4.25 (1H, dd, J = 11.2, 10.4 Hz)、4.14 (2H, s)、3.90−3.87 (2H, m)、3.81−3.77 (4H, m)、3.70−3.68 (2H, m)、3.41 (3H, s)、2.35 (6H, s)。LC−MS : m/z = 499.0 [M+H]⁺。

10

20

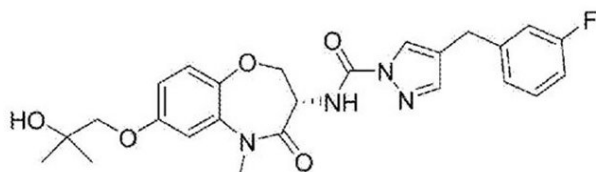
【0332】

実施例20：(S)−4−(3−フルオロベンジル)−N−(7−(2−ヒドロキシ−2−メチルプロポキシ)−5−メチル−4−オキソ−2, 3, 4, 5−テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン−3−イル)−1H−ピラゾール−1−カルボキサミド

【0333】

【化49】

30



【0334】

段階A：tert−ブチル(S)−(7−(2−ヒドロキシ−2−メチルプロポキシ)−5−メチル−4−オキソ−2, 3, 4, 5−テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン−3−イル) カーバメート

40

【0335】

室温でDMF (4.0 mL) 中tert−ブチル(S)−(7−ヒドロキシ−5−メチル−4−オキソ−2, 3, 4, 5−テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン−3−イル) カーバメート (中間体2、130 mg、0.422 mmol) の溶液に2, 2−ジメチルオキシラン (3.74 mL、4.22 mmol) に続いてCs₂CO₃ (412 mg、1.27 mmol) を加えた。反応混合物を60 °Cで24時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSiO₂ (ヘキサン：EtOAc = 2 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体としてtert−ブチル(S)−(7−(2−ヒドロキシ−2−メチルプロポキシ)−5−メチル−4−オキソ−2

50

、3、4、5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート (40.0 mg、24%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.05 (1H, d, J = 7.6 Hz)、6.74–6.70 (2H, m)、5.45 (1H, d, J = 7.6 Hz)、4.66–4.60 (1H, m)、4.51 (1H, dd, J = 9.6, 7.2 Hz)、4.13–4.06 (1H, m)、3.75 (2H, s)、3.38 (3H, s)、2.13 (1H, s)、1.38 (9H, s)、1.36 (6H, s)。

【0336】

段階B：(S)-3-アミノ-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド

10

【0337】

表題化合物をtert-ブチル(S)-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメートを用いて実施例15(段階B)と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS: m/z = 281.1 [M+H]⁺。

【0338】

段階C：(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

20

【0339】

標題化合物を(S)-3-アミノ-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド(中間体6)を用いて実施例15(段階C)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン:EtOAc = 3:1~EtOAcのみ)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(2つの段階の間63%)を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.96 (1H, d, J = 7.2 Hz)、7.86 (1H, s)、7.46 (1H, s)、7.25–7.23 (1H, m)、7.11–7.10 (1H, m)、6.95–6.82 (3H, m)、6.78–6.75 (2H, m)、4.92–4.85 (1H, m)、4.65 (1H, dd, J = 9.6, 7.2 Hz)、4.24 (1H, dd, J = 11.6, 10.4 Hz)、3.80 (2H, s)、3.78 (2H, s)、3.41 (3H, s)、1.35 (6H, s)。LC-MS: m/z = 483.1 [M+H]⁺。

30

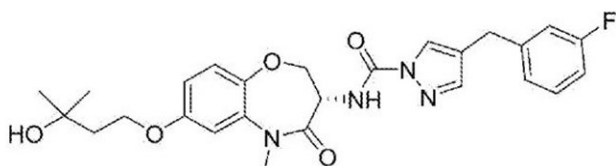
【0340】

実施例21：(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

40

【0341】

【化50】



50

【0342】

段階A: tert-ブチル(S)-(7-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート

【0343】

標題化合物を中間体2および3-ヒドロキシ-3-メチルブチル-4-メチルベンゼンスルホネートを用いて実施例15(段階A)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=5:1~1:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体としてtert-ブチル(S)-(7-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート(93%)を提供した。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.07-7.04(1H, m)、6.74-6.71(2H, m)、5.47(1H, d, J=7.2 Hz)、4.65(1H, td, J=11.6, 5.6 Hz)、4.52(1H, dd, J=9.6, 8.0 Hz)、4.15(2H, t, J=6.4 Hz)、4.12-4.07(1H, m)、3.38(3H, s)、2.00(1H, t, J=6.4 Hz)、1.39(9H, s)、1.33(6H, s)。

10

【0344】

段階B: (S)-3-アミノ-7-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド

20

【0345】

表題化合物をtert-ブチル(S)-(7-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメートを用いて実施例15(段階B)と同様の方法で製造した。真空中で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS: m/z = 295.1 [M+H]⁺。

【0346】

段階C: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

30

【0347】

標題化合物を(S)-3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-カルボキサミドヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド(中間体6)を用いて実施例15(段階C)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=1:4)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(2つの段階の間60%)を提供した。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.97(1H, d, J=8.0 Hz)、7.88(1H, s)、7.46(1H, s)、7.27-7.22(1H, m)、7.10(1H, d, J=8.0 Hz)、6.96-6.85(3H, m)、6.78-6.75(2H, m)、4.90(1H, td, J=10.8, 5.6 Hz)、4.65(1H, dd, J=10.0, 7.6 Hz)、4.24(1H, dd, J=11.2, 10.0 Hz)、4.17(2H, t, J=6.4 Hz)、3.80(2H, s)、3.41(3H, s)、2.00(2H, t, J=6.4 Hz)、1.32(6H, s)。496.54; LC-MS: m/z = 497.1 [M+H]⁺。

40

【0348】

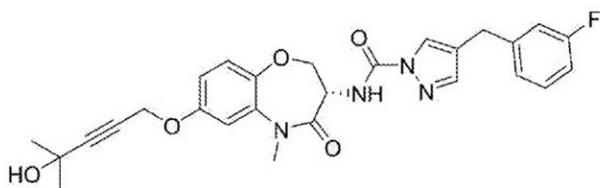
実施例22: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(4-ヒドロキシ

50

－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－メチル－４－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ〔ｂ〕〔１，４〕オキサゼピン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキサミド

【０３４９】

【化５１】



10

【０３５０】

段階Ａ：tert-ブチル（Ｓ）－（７－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－メチル－４－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ〔ｂ〕〔１，４〕オキサゼピン－３－イル）カーバメート

【０３５１】

標題化合物を中間体２および５－クロロ－２－メチルペント－３－イン－２－オールを用いて実施例１５（段階Ａ）と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂（ヘキサン：EtOAc＝４：１～１：１）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体としてtert-ブチル（Ｓ）－（７－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－メチル－４－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ〔ｂ〕〔１，４〕オキサゼピン－３－イル）カーバメート（９３％）を提供した。¹H-NMR（４００MHz，CDCl₃）：δ 7.08－7.05（１H，m）、6.79－6.77（２H，m）、5.48（１H，d，J＝7.2Hz）、4.72－4.61（３H，m）、4.55－4.50（１H，m）、4.16－4.07（２H，m）、3.80（３H，s）、1.51（６H，s）、1.39（９H，s）。

20

【０３５２】

段階Ｂ：（Ｓ）－３－アミノ－７－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ〔ｂ〕〔１，４〕オキサゼピン－４（５H）－オンヒドロクロライド

30

【０３５３】

表題化合物をtert-ブチル（Ｓ）－（７－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－メチル－４－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ〔ｂ〕〔１，４〕オキサゼピン－３－イル）カーバメートを用いて実施例１５（段階Ｂ）と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS：m/z＝305.1 [M+H]⁺。

【０３５４】

段階Ｃ：（Ｓ）－４－（３－フルオロベンジル）－N－（７－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－メチル－４－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ〔ｂ〕〔１，４〕オキサゼピン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキサミド

40

【０３５５】

標題化合物を（Ｓ）－３－アミノ－７－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ〔ｂ〕〔１，４〕オキサゼピン－４（５H）－オンヒドロクロライドおよび４－（３－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾールヒドロクロライド（中間体６）を用いて実施例１５（段階Ｃ）と同様の方法で製造した。残渣をSiO₂（ヘキサン：EtOAc＝１：４）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして（Ｓ）－４－（３－フルオロベンジル）－N－（７－（（４－ヒドロキシ－４－メチルペント－２－イン－１－イル）オキシ）－５－メチル－４－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ〔ｂ〕〔１，４〕オキサゼピ

50

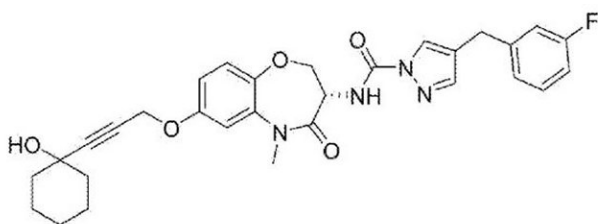
ン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(2つの段階の間67%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.97(1H, d, J=7.2Hz)、7.87(1H, d, J=0.8Hz)、7.46(1H, s)、7.29-7.21(1H, m)、7.13-7.10(1H, m)、6.95-6.81(5H, m)、4.90(1H, td, J=10.8, 6.0Hz)、4.70(2H, d, J=2.0Hz)、4.64(1H, dd, J=10.0, 8.0Hz)、4.24(1H, dd, J=11.2, 10.0Hz)、3.80(2H, s)、3.41(3H, s)、1.52(6H, s)。LC-MS: m/z=507.1 [M+H]⁺。

【0356】

実施例23: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0357】

【化52】



【0358】

段階A: tert-ブチル(S)-(7-((3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート

【0359】

標題化合物を中間体2および1-(3-クロロプロプ-1-イン-1-イル)シクロヘキサン-1-オールを用いて実施例15(段階A)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=1:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとしてtert-ブチル(S)-(7-((3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート(80%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.07(1H, dd, J=6.9, 2.3Hz)、6.80(2H, dd, J=7.5, 2.5Hz)、5.47(1H, d, J=7.3Hz)、4.72(2H, d, J=2.3Hz)、4.68-4.61(1H, m)、4.53(1H, dd, J=9.6, 7.3Hz)、4.10(1H, dd, J=11.4, 9.6Hz)、3.38(3H, s)、1.89-1.86(2H, m)、1.70-1.65(2H, m)、1.60-1.59(2H, m)、1.52-1.43(3H, m)、1.40(9H, s)、1.27(1H, m)。

【0360】

段階B: (S)-3-アミノ-7-((3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド

【0361】

表題化合物をtert-ブチル(S)-(7-((3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメートを用いて実施例15(段階B)と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製す

ることなく次の反応に使用した。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz , $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.43 (3H, s)、7.22–7.15 (2H, m)、6.92 (1H, dd, $J=8.9$, 3.0 Hz)、4.87 (2H, s)、4.51 (1H, dd, $J=10.1$, 7.8 Hz)、4.37 (1H, t, $J=10.5\text{Hz}$)、4.22 (1H, dd, $J=11.0$, 7.8 Hz)、3.35 (3H, s)、1.71–1.69 (2H, m)、1.56–1.53 (2H, m)、1.46–1.30 (5H, m)、1.20–1.16 (1H, m)。

【0362】

段階C: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

10

【0363】

表題化合物を(S)-3-アミノ-7-((3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド(中間体6)を用いて実施例15(段階C)と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO_2 (ヘキサシラン:EtOAc=1:2)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(2つの段階の間55%)を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3): δ 7.98 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)、7.88 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$)、7.47 (1H, s)、7.24–7.22 (1H, m)、7.13 (1H, dd, $J=6.6$, 2.5 Hz)、6.96–6.83 (5H, m)、4.93–4.86 (1H, m)、4.75 (2H, d, $J=1.4\text{Hz}$)、4.67 (1H, dd, $J=9.8$, 7.5 Hz)、4.25 (1H, dd, $J=11.2$, 9.8 Hz)、3.81 (2H, s)、3.42 (3H, s)、1.90–1.87 (2H, m)、1.70–1.63 (2H, m)、1.60–1.56 (2H, m)、1.51–1.42 (4H, m)。LC-MS: $m/z=547.10$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

20

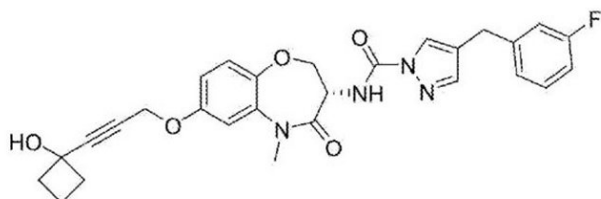
30

【0364】

実施例24: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((3-(1-ヒドロキシシクロブチル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0365】

【化53】



40

【0366】

段階A: tert-ブチル(S)-7-((3-(1-ヒドロキシシクロブチル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート

【0367】

50

標題化合物を中間体 2 および 1-(3-クロロプロポ-1-イン-1-イル)シクロブタン-1-オール (117 mg、0.811 mmol) を用いて実施例 15 (段階 A) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (ヘキサン: EtOAc = 2:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして tert-ブチル (S)-(7-((3-(1-ヒドロキシシクロブチル)プロポ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)カーバメート (24%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.07 (1H, q, J = 3.2 Hz)、6.82-6.79 (2H, m)、5.48 (1H, d, J = 7.3 Hz)、4.73 (2H, d, J = 1.8 Hz)、4.69-4.62 (1H, m)、4.53 (1H, dd, J = 9.6, 7.3 Hz)、4.11 (1H, dd, J = 11.2, 9.8 Hz)、3.38 (3H, s)、2.45-2.39 (2H, m)、2.30-2.21 (3H, m)、1.89-1.75 (2H, m)、1.40 (9H, s)。

10

【0368】

段階 B: (S)-3-アミノ-7-((3-(1-ヒドロキシシクロブチル)プロポ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-4 (5H)-オンヒドロクロライド

【0369】

表題化合物を tert-ブチル (S)-(7-((3-(1-ヒドロキシシクロブチル)プロポ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)カーバメートを用いて実施例 15 (段階 B) と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (3H, s)、7.21 (1H, d, J = 8.7 Hz)、7.15 (1H, d, J = 2.7 Hz)、6.93 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz)、4.88 (2H, s)、4.50 (1H, dd, J = 9.6, 7.8 Hz)、4.36 (1H, t, J = 10.5 Hz)、4.26 (1H, dd, J = 11.0, 7.8 Hz)、3.35 (3H, s)、2.25-2.09 (4H, m)、1.77-1.61 (2H, m)。

20

【0370】

段階 C: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((3-(1-ヒドロキシシクロブチル)プロポ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

30

【0371】

表題化合物を (S)-3-アミノ-7-((3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)プロポ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-4 (5H)-オンヒドロクロライドおよび 4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体 6) を用いて実施例 15 (段階 C) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (ヘキサン: EtOAc = 1:2) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((3-(1-ヒドロキシシクロブチル)プロポ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (2つの段階の間 48%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (1H, d, J = 7.3 Hz)、7.88 (1H, d, J = 0.9 Hz)、7.47 (1H, s)、7.24-7.22 (1H, m)、7.13 (1H, dt, J = 8.8, 1.4 Hz)、6.96-6.84 (5H, m)、4.94-4.87 (1H, m)、4.75 (2H, d, J = 1.4 Hz)、4.67 (1H, dd, J = 9.6, 7.3 Hz)、4.26 (1H, dd, J = 11.0, 10.1 Hz)、3.81 (2H, s)、3.42 (3H, s)、2.45-2.39 (2H, m)、2.2-2.22 (2H, m)

40

50

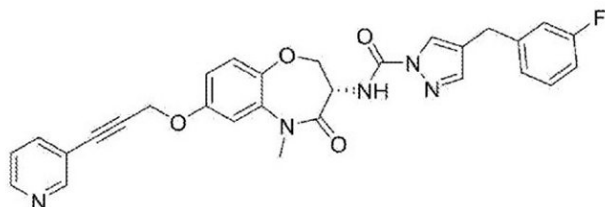
)、1.89-1.75 (2H, m)。LC-MS: $m/z = 519.10$ [M+H]⁺。

【0372】

実施例25: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-7-((3-(ピリジン-3-イル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0373】

【化54】



10

【0374】

段階A: tert-ブチル (S)- (5-メチル-4-オキソ-7-((3-(ピリジン-3-イル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル) カーバメート

20

【0375】

表題化合物を溶媒としてACN中の中間体2および3-(ピリジン-3-イル)プロプ-2-イン-1-イルメタンスルホネートを用いて実施例15(段階A)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=4:1~1:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体としてtert-ブチル (S)- (5-メチル-4-オキソ-7-((3-(ピリジン-3-イル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル) カーバメート (120mg、87%) を提供した。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.69 (1H, d, J=1.2Hz)、8.56 (1H, dd, J=4.8, 1.6Hz)、7.74 (1H, dt, J=8.4, 1.6Hz)、7.30-7.25 (1H, m)、7.10 (1H, dd, J=7.2, 2.0Hz)、6.88-6.84 (2H, m)、5.48 (1H, d, J=7.6Hz)、4.92 (2H, s)、4.70-4.63 (1H, m)、4.54 (1H, dd, J=9.6, 7.6Hz)、4.15-4.08 (1H, m)、3.39 (3H, s)、1.39 (9H, s)。

30

【0376】

段階B: (S)-3-アミノ-5-メチル-7-((3-(ピリジン-3-イル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンジヒドロクロライド

【0377】

表題化合物をtert-ブチル (S)- (5-メチル-4-オキソ-7-((3-(ピリジン-3-イル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル) カーバメートを用いて実施例15(段階B)と同様の方法で製造した。真空中で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.74 (1H, d, J=1.2Hz)、8.65 (1H, dd, J=4.8, 1.6Hz)、8.55 (3H, d, J=3.6Hz)、8.02 (1H, d, J=8.0Hz)、7.55 (1H, dd, J=8.0, 4.8Hz)、7.25-7.21 (2H, m)、7.00 (1H, dd, J=8.8, 3.2Hz)、5.14 (2H, s)、4.55 (1H, dd, J=10.0, 8.0Hz)、4.38 (1H, t, J=10.4Hz)、4.25-4.23 (1H, m)、3.36 (3H, s)。

40

50

【0378】

段階C：(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-7-((3-(ピリジン-3-イル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0379】

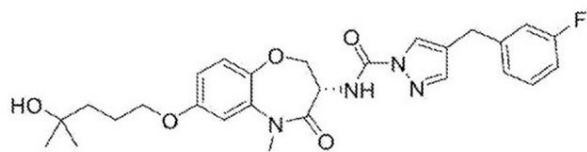
標題化合物を(S)-3-アミノ-5-メチル-7-((3-(ピリジン-3-イル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンジヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド(中間体6)を用いて実施例15(段階C)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン：EtOAc=1：1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-7-((3-(ピリジン-3-イル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(2つの段階の間49%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.69(1H, t, J=1.2Hz)、8.56(1H, dd, J=4.8, 1.6Hz)、7.99(1H, d, J=7.2Hz)、7.88(1H, d, J=0.8Hz)、7.74(1H, dt, J=7.6, 2.0Hz)、7.47(1H, s)、7.30-7.22(2H, m)、7.15(1H, d, J=8.8Hz)、6.96-6.84(5H, m)、4.94(2H, s)、4.93-4.88(1H, m)、4.67(1H, dd, J=9.6, 7.2Hz)、4.26(1H, dd, J=10.8, 10.0Hz)、3.81(2H, s)、3.42(3H, s)。LC-MS: m/z=526.00[M+H]⁺。

【0380】

実施例26：(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0381】

【化55】



【0382】

EtOAc(0.30mL)中(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(実施例22、15.0mg、0.0300mmol)およびPd/C(10重量%、1.58mg)の懸濁液を、H₂大気(1atm)下で室温で1時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、EtOAcで洗浄し、真空で濃縮して(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(14.0mg、93%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.98(1H, d, J=7.2Hz)、7.88(1H, s)、7.47(1H, s)、7.27-7.22(1H, m)、7.11-7.09(1H, m)、6.96-6.85(3H, m)、6.76-6.74(2H, m)、4.90(1H, td, J=11.2, 5.6Hz)、4.66(1H, dd, J=9.6, 3.0Hz)。

6 H z)、4.24 (1 H, dd, J=11.2, 9.6 H z)、3.98 (1 H, t, J=6.0 H z)、3.81 (2 H, m)、3.41 (3 H, s)、1.94-1.86 (2 H, m)、1.67-1.63 (2 H, m)、1.28 (6 H, s)。LC-MS: $m/z = 511.10$ [M+H]⁺。

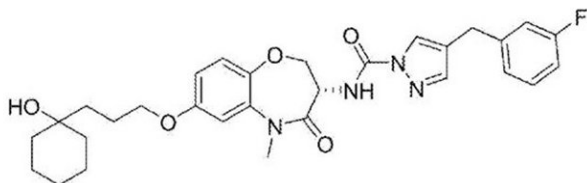
【0383】

実施例 27: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)プロポキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0384】

10

【化56】



【0385】

表題化合物を (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (実施例 23) を使用して実施例 26 と同様の方法で製造した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (1 H, d, J=7.3 H z)、7.88 (1 H, d, J=0.9 H z)、7.47 (1 H, s)、7.24-7.22 (1 H, m)、7.10 (1 H, q, J=3.2 H z)、6.96-6.85 (3 H, m)、6.75 (2 H, dd, J=7.1, 2.5 H z)、4.93-4.86 (1 H, m)、4.66 (1 H, dd, J=9.8, 7.5 H z)、4.24 (1 H, dd, J=11.0, 10.1 H z)、3.98 (2 H, t, J=6.4 H z)、3.81 (2 H, s)、3.41 (3 H, s)、1.94-1.86 (2 H, m)、1.65-1.59 (5 H, m)、1.51-1.43 (5 H, m)、1.28-1.25 (2 H, m)。LC-MS: $m/z = 551.20$ [M+H]⁺。

20

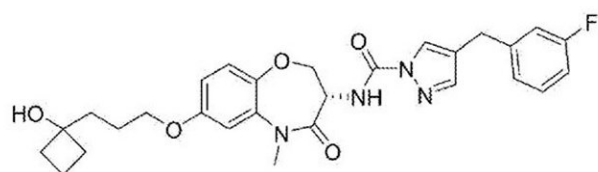
30

【0386】

実施例 28: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(3-(1-ヒドロキシシクロブチル)プロポキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0387】

【化57】



40

【0388】

表題化合物を (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(3-(1-ヒドロキシシクロブチル)プロプ-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (実施例 24) 使用して実施例 26 と同様の方法で製造した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (1 H, d, J=7

50

・ 3 H z) 、 7 . 8 8 (1 H , d , J = 0 . 9 H z) 、 7 . 4 7 (1 H , s) 、 7 . 2 4 - 7 . 2 2 (1 H , m) 、 7 . 1 0 (1 H , d d , J = 6 . 9 , 2 . 3 H z) 、 6 . 9 6 - 6 . 8 5 (3 H , m) 、 6 . 7 6 (2 H , d d , J = 7 . 5 , 2 . 5 H z) 、 4 . 9 3 - 4 . 8 7 (1 H , m) 、 4 . 6 (1 H , d d , J = 9 . 8 , 7 . 5 H z) 、 4 . 2 4 (1 H , d d , J = 1 1 . 2 , 9 . 8 H z) 、 4 . 0 1 (2 H , t , J = 6 . 2 H z) 、 3 . 8 1 (2 H , s) 、 3 . 4 2 (3 H , s) 、 2 . 1 4 - 1 . 9 9 (4 H , m) 、 1 . 9 4 - 1 . 8 8 (2 H , m) 、 1 . 8 3 - 1 . 7 5 (4 H , m) 。 L C - M S : m / z = 5 2 3 . 2 0 [M + H] ⁺。

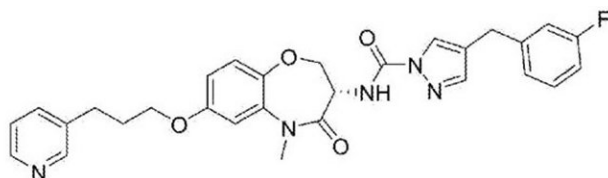
【 0 3 8 9 】

実施例 2 9 : (S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - (5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) プロポキシ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

10

【 0 3 9 0 】

【 化 5 8 】



20

【 0 3 9 1 】

標題化合物を (S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - (5 - メチル - 4 - オキソ - 7 - ((3 - (ピリジン - 3 - イル) プロブ - 2 - イン - 1 - イル) オキシ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド (実施例 2 5) を用いて実施例 2 6 と同様の方法で製造した。¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ 8 . 5 1 (1 H , s) 、 8 . 4 8 - 8 . 4 6 (1 H , m) 、 7 . 9 8 (1 H , d , J = 7 . 2 H z) 、 7 . 8 8 (1 H , s) 、 7 . 5 5 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) 、 7 . 4 6 (1 H , s) 、 7 . 2 6 - 7 . 2 2 (2 H , m) 、 7 . 1 1 - 7 . 0 9 (1 H , m) 、 6 . 9 6 - 6 . 8 5 (3 H , m) 、 6 . 7 4 - 6 . 7 3 (2 H , m) 、 5 . 1 3 (1 H , t , J = 4 . 2 H z) 、 4 . 9 1 - 4 . 8 4 (1 H , m) 、 4 . 6 5 (1 H , d d , J = 7 . 2 , 9 . 6 H z) 、 4 . 2 6 - 4 . 1 9 (3 H , m) 、 3 . 8 0 1 (2 H , s) 、 3 . 4 1 (3 H , d , J = 2 . 4 H z) 。 L C - M S : m / z = 5 3 0 . 2 0 [M + H] ⁺。

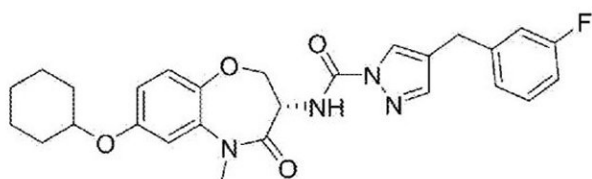
30

【 0 3 9 2 】

実施例 3 0 : (S) - N - (7 - (シクロヘキシルオキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【 0 3 9 3 】

【 化 5 9 】



40

【 0 3 9 4 】

段階 A : t e r t - ブチル (S) - (7 - (シクロヘキシルオキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート

50

【0395】

標題化合物を中間体2およびシクロヘキシルメタンスルホネートを用いて実施例15（段階A）と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂（ヘキサン：EtOAc＝2：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとしてtert-ブチル（S）-（7-（シクロヘキシルオキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート（32%）を提供した。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）：δ 7.03-7.00（1H, m）、6.70（2H, q, J＝3.2Hz）、5.48（1H, d, J＝7.3Hz）、4.73-4.63（1H, m）、4.53（1H, dd, J＝9.6, 7.8Hz）、4.17（1H, td, J＝8.6, 4.1Hz）、4.08（1H, dd, J＝11.4, 9.6Hz）、3.37（3H, s）、2.01-1.96（2H, m）、1.82-1.76（2H, m）、1.70-1.61（2H, m）、1.53-1.48（1H, m）、1.40（9H, s）、1.38-1.25（3H, m）。

10

【0396】

段階B：（S）-3-アミノ-7-（シクロヘキシルオキシ）-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4（5H）-オンヒドロクロライド

【0397】

表題化合物をtert-ブチル（S）-（7-（シクロヘキシルオキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメートを用いて実施例15（段階B）と同様の方法で製造した。真空中で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS：m/z＝291.10 [M+H]⁺。

20

【0398】

段階C：（S）-N-（7-（シクロヘキシルオキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-4-（3-フルオロベンジル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0399】

標題化合物を（S）-3-アミノ-7-（シクロヘキシルオキシ）-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4（5H）-オンヒドロクロライドおよび4-（3-フルオロベンジル）-1H-ピラゾールヒドロクロライド（中間体6）を用いて実施例15（段階C）と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂（ヘキサン：EtOAc＝3：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして（S）-N-（7-（シクロヘキシルオキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-4-（3-フルオロベンジル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド（2つの段階の間15%）を提供した。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）：δ 7.99（1H, d, J＝7.3Hz）、7.88（1H, d, J＝0.9Hz）、7.47（1H, s）、7.24-7.22（1H, m）、7.09-7.07（1H, m）、7.00-6.85（3H, m）、6.75（2H, dd, J＝8.5, 2.1Hz）、4.95-4.88（1H, m）、4.66（1H, dd, J＝9.8, 7.5Hz）、4.26-4.18（2H, m）、3.81（2H, s）、3.41（3H, s）、2.00-1.95（2H, m）、1.8-1.78（2H, m）、1.61-1.57（1H, m）、1.54-1.49（1H, m）、1.43-1.28（4H, m）。LC-MS：m/z＝493.20 [M+H]⁺。

30

40

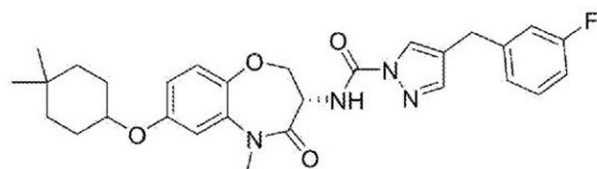
【0400】

実施例31：（S）-N-（7-（（4,4-ジメチルシクロヘキシル）オキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-4-（3-フルオロベンジル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0401】

50

【化 6 0】



【0 4 0 2】

段階 A : tert-ブチル- (S) - (7- ((4, 4-ジメチルシクロヘキシル) オキシ) - 5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート

10

【0 4 0 3】

標題化合物を中間体 2 および 4, 4-ジメチルシクロヘキシルメタンスルホネートを用いて実施例 15 (段階 A) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (ヘキサン: EtOAc = 1 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして tert-ブチル (S) - (7- ((4, 4-ジメチルシクロヘキシル) オキシ) - 5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート (68%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.00 (1H, dd, J = 6.6, 2.5 Hz)、6.68 (2H, dd, J = 7.3, 2.7 Hz)、5.47 (1H, d, J = 6.9 Hz)、4.71-4.63 (2H, m)、4.51 (1H, dd, J = 9.6, 7.3 Hz)、4.11-4.04 (1H, m)、3.35 (3H, s)、1.90-1.73 (2H, m)、1.70-1.61 (1H, m)、1.54-1.45 (2H, m)、1.38 (9H, s)、1.29-1.22 (3H, m)、0.92 (6H, d, J = 12.3 Hz)。

20

【0 4 0 4】

段階 B : (S) - 3-アミノ-7- ((4, 4-ジメチルシクロヘキシル) オキシ) - 5-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -オンヒドロクロライド

【0 4 0 5】

表題化合物を tert-ブチル (S) - (7- ((4, 4-ジメチルシクロヘキシル) オキシ) - 5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメートを用いて実施例 15 (段階 B) と同様の方法で製造した。真空中で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS : m/z = 319.10 [M+H]⁺。

30

【0 4 0 6】

段階 C : (S) - N- (7- ((4, 4-ジメチルシクロヘキシル) オキシ) - 5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) -4- (3-フルオロベンジル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0 4 0 7】

標題化合物を (S) - 3-アミノ-7- ((4, 4-ジメチルシクロヘキシル) オキシ) - 5-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -オンヒドロクロライドおよび 4- (3-フルオロベンジル) -1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体 6) を用いて実施例 15 (段階 C) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (ヘキサン: EtOAc = 5 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして (S) - N- (7- ((4, 4-ジメチルシクロヘキシル) オキシ) - 5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) -4- (3-フルオロベンジル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (2つの段階の間 55%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.99 (1H, d, J = 7.3 Hz)、7.88 (1H, d, J = 0.9 Hz)、7.47 (1H, s)、7.24-7.22 (1H, m)、7.09-7.0

40

50

7 (1H, m)、7.00–6.85 (3H, m)、6.75 (2H, dd, J=8.0, 2.5 Hz)、4.95–4.88 (1H, m)、4.66 (1H, dd, J=9.8, 7.5 Hz)、4.26–4.16 (1H, m)、3.81 (2H, s)、3.41 (3H, s)、1.90–1.84 (2H, m)、1.73–1.64 (2H, m)、1.53–1.49 (1H, m)、1.31–1.24 (3H, m)、0.97 (6H, d, J=10.5 Hz)。LC-MS: m/z=521.10 [M+H]⁺。

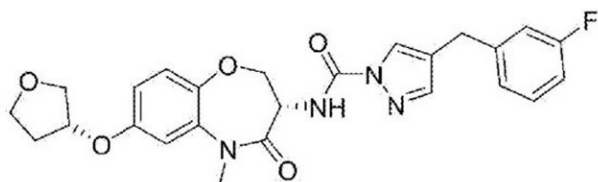
【0408】

実施例32: 4-(3-フルオロベンジル)-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

10

【0409】

【化61】



【0410】

20

段階A: tert-ブチル((S)-5-メチル-4-オキソ-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート

【0411】

0℃でTHF(3.0mL)中tert-ブチル((S)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート(中間体2、100mg、0.324mmol)、(S)-テトラヒドロフラン-3-オール(0.0370mg、0.442mmol)の溶液にPPH₃(170mg、0.649mmol)に続いてDIAD(0.126mL、0.649mmol)を加えた。反応混合物を5時間40℃で攪拌した。真空中で濃縮した後、残渣をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=2:1)上でカラムクロマトグラフィーした後、NH₂-SiO₂(ヘキサン:EtOAc=1:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製して白色固体としてtert-ブチル((S)-5-メチル-4-オキソ-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート(96.0mg、78%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz)、6.69 (1H, d, J=2.8 Hz)、6.64 (1H, dd, J=8.8, 3.2 Hz)、5.47 (1H, d, J=7.2 Hz)、4.86–4.87 (1H, m)、4.63–4.66 (1H, m)、4.51 (1H, dd, J=10.0, 7.6 Hz)、4.08–4.11 (1H, m)、3.96–3.99 (3H, m)、3.90–3.92 (1H, m)、3.36 (3H, s)、2.22–2.13 (2H, m)、1.39 (9H, s)。

30

40

【0412】

段階B: (S)-3-アミノ-5-メチル-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド

【0413】

表題化合物をtert-ブチル((S)-5-メチル-4-オキソ-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメートを用いて実施例15(段階B)と同様

50

の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS: $m/z = 279.1$ $[M+H]^+$ 。

【0414】

段階C: 4-(3-フルオロベンジル)-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0415】

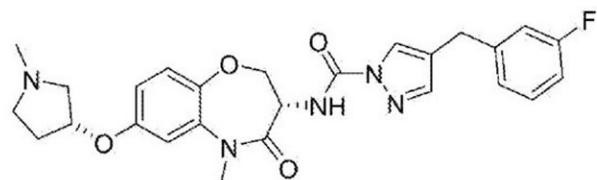
標題化合物を(S)-3-アミノ-5-メチル-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド(中間体6)を用いて実施例15(段階C)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=3:1~1:1)上でカラムクロマトグラフィーした後、NH₂-SiO₂(ヘキサン:EtOAc=1:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして4-(3-フルオロベンジル)-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(2つの段階の間30%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.97(1H, d, J=7.2Hz)、7.86(1H, s)、7.45(1H, s)、7.29-7.21(1H, m)、7.10(1H, d, J=8.8Hz)、6.95-8.84(3H, m)、6.73(1H, d, J=3.5Hz)、6.69(1H, dd, J=8.6, 2.6Hz)、4.93-4.87(2H, m)、4.65(1H, dd, J=9.6, 7.6Hz)、4.24(1H, dd, J=11.0, 9.8Hz)、3.97-4.00(3H, m)、3.91-3.93(1H, m)、3.80(2H, s)、3.39(3H, s)、2.17-2.21(2H, m)。LC-MS: $m/z = 481.1$ $[M+H]^+$ 。

【0416】

実施例33: 4-(3-フルオロベンジル)-N-((S)-5-メチル-7-((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0417】

【化62】



【0418】

段階A: tert-ブチル((S)-5-メチル-7-((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート

【0419】

標題化合物を中間体2および(S)-1-メチルピロリジン-3-イルメタンスルホネートを用いて実施例15(段階A)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(DCM:MeOH=10:1~7:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体としてtert-ブチル((S)-5-メチル-7-((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート(31%)を提供した。¹H-NMR(4

00 MHz, CDCl₃) : δ 7.02 (1H, d, J = 8.8 Hz)、6.67 (1H, d, J = 2.8 Hz)、6.62 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz)、5.47 (1H, d, J = 7.2 Hz)、4.78-4.75 (1H, m)、4.65-4.60 (1H, m)、4.51 (1H, dd, J = 9.6, 7.2 Hz)、4.07 (1H, d, J = 11.2, 9.6 Hz)、3.35 (3H, s)、2.85-2.78 (3H, m)、2.45-2.40 (1H, m)、2.40 (3H, s)、2.31-2.28 (1H, m)、2.02-1.95 (1H, m)、1.38 (9H, s)。

【0420】

段階B : (S)-3-アミノ-5-メチル-7-((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-4 (5H)-オンヒドロクロライド

10

【0421】

表題化合物を tert-ブチル ((S)-5-メチル-7-((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル) カーバメートを用いて実施例15 (段階B) と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS : m/z = 292.1 [M+H]⁺。

【0422】

段階C : 4-(3-フルオロベンジル)-N-((S)-5-メチル-7-((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

20

【0423】

標題化合物を (S)-3-アミノ-5-メチル-7-((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-4 (5H)-オンおよび 4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体6) を用いて実施例15 (段階C) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (ヘキサン : EtOAc = 3 : 1 ~ EtOAc のみ) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として 4-(3-フルオロベンジル)-N-((S)-5-メチル-7-((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (2つの段階の間18%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.97 (1H, d, J = 7.6 Hz)、7.97 (1H, d, J = 7.6 Hz)、7.87 (1H, s)、7.46 (1H, s)、7.24-7.22 (1H, m)、7.08 (1H, d, J = 8.8 Hz)、6.95-6.86 (3H, m)、6.70 (1H, d, J = 2.8 Hz)、6.67 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz)、4.92-4.86 (1H, m)、4.83-4.76 (1H, m)、4.64 (1H, dd, J = 10.0, 7.6 Hz)、4.23 (1H, dd, J = 11.2, 10.0 Hz)、3.79 (2H, s)、3.39 (3H, s)、2.50-2.44 (3H, m)、2.41 (3H, s)、2.37-2.30 (1H, m)、2.05-1.99 (1H, m)。LC-MS : m/z = 494.1 [M+H]⁺。

30

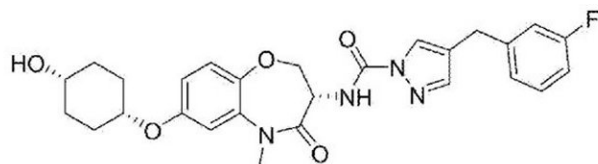
40

【0424】

実施例34 : 4-(3-フルオロベンジル)-N-((S)-7-((1s,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0425】

【化 6 3】



【0 4 2 6】

段階 A : tert-ブチル ((S) - 7 - (((1s, 4R) - 4 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロヘキシル) オキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート

10

【0 4 2 7】

標題化合物を中間体 2 および (1r, 4r) - 4 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - オールを用いて実施例 3 2 (段階 A) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (ヘキサン : EtOAc = 3 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として tert-ブチル ((S) - 7 - (((1s, 4R) - 4 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロヘキシル) オキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート (54%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、 δ 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz)、6.74 - 6.71 (2H, m)、5.49 (1H, d, J = 7.2 Hz)、4.67 (1H, dt, J = 10.8, 7.2 Hz)、4.54 (1H, dd, J = 9.6, 7.2 Hz)、4.25 - 4.21 (1H, m)、4.10 - 4.07 (1H, m)、3.84 - 3.80 (1H, m) 3.38 (3H, s)、1.89 - 1.82 (4H, m)、1.52 - 1.45 (4H, m)、0.91 (9H, s)、0.07 (6H, s)。

20

【0 4 2 8】

段階 B : (S) - 3 - アミノ - 7 - (((1s, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - オンヒドロクロライド

30

【0 4 2 9】

表題化合物を tert-ブチル ((S) - 7 - (((1s, 4R) - 4 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロヘキシル) オキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメートを用いて実施例 1 5 (段階 B) と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS : m/z = 307.10 [M + H]⁺。

【0 4 3 0】

段階 C : 4 - (3-フルオロベンジル) - N - ((S) - 7 - (((1s, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1H-ピラゾール - 1 - カルボキサミド

40

【0 4 3 1】

標題化合物を (S) - 3 - アミノ - 7 - (((1s, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - オンヒドロクロライドおよび 4 - (3-フルオロベンジル) - 1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体 6) を用いて実施例 1 5 (段階 C) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (ヘキサン : EtOAc = 1 : 1 ~ 1 : 3) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして 4 - (3-フルオロベンジル) - N - ((S) - 7 - (((1s, 4R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ) - 5 - メ

50

チル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (2つの段階の間21%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (1H, d, J=7.2 Hz)、7.88 (1H, d, J=0.8 Hz)、7.47 (1H, s)、7.28-7.23 (1H, m)、7.10 (1H, d, J=9.6 Hz)、6.97-6.85 (3H, m)、6.78-6.75 (2H, m)、4.92 (2H, dt, J=11.6, 7.6 Hz)、4.66 (1H, dd, J=9.6, 7.6 Hz)、4.38-4.34 (1H, m)、4.24 (1H, dd, J=11.6, 9.6 Hz)、3.84-3.78 (3H, m)、3.41 (3H, s)、2.07-1.98 (2H, m)、1.80-1.75 (4H, m)、1.73-1.65 (2H, m)。LC-MS: m/z = 509.10 [M+H]⁺。

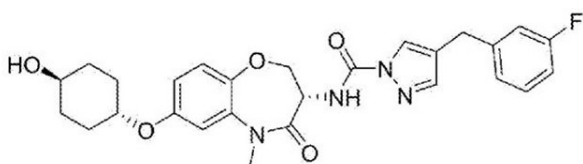
10

【0432】

実施例35: 4-(3-フルオロベンジル)-N-((S)-7-((1r, 4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0433】

【化64】



20

【0434】

段階A: tert-ブチル-((S)-7-((1r, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)カーバメート

【0435】

標題化合物を中間体2および(1s, 4s)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキサン-1-オールを用いて実施例32(段階A)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=1:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとしてtert-ブチル-((S)-7-((1r, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)カーバメート(60.0 mg、12%)を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.03 (1H, dd, J=5.5, 3.7 Hz)、6.69 (2H, q, J=2.7 Hz)、5.48 (1H, d, J=7.3 Hz)、4.69-4.63 (1H, m)、4.53 (1H, dd, J=9.6, 7.8 Hz)、4.24-4.20 (1H, m)、4.09 (1H, dd, J=11.2, 9.8 Hz)、3.81-3.77 (1H, m)、3.37 (3H, s)、2.10-2.04 (2H, m)、1.92-1.87 (2H, m)、1.40 (9H, s)、1.27-1.22 (4H, m)、0.87 (9H, s)、0.04 (6H, s)。

30

40

【0436】

段階B: (S)-3-アミノ-7-((1r, 4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-5-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド

【0437】

表題化合物をtert-ブチル-((S)-7-((1r, 4S)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)オキシ)-5-メチル-4-オキ

50

ソー2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カ-バメートを用いて実施例 15 (段階 B) と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS: $m/z = 307.10$ [M+H]⁺。

【0438】

段階 C: 4-(3-フルオロベンジル)-N-((S)-7-((1r, 4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0439】

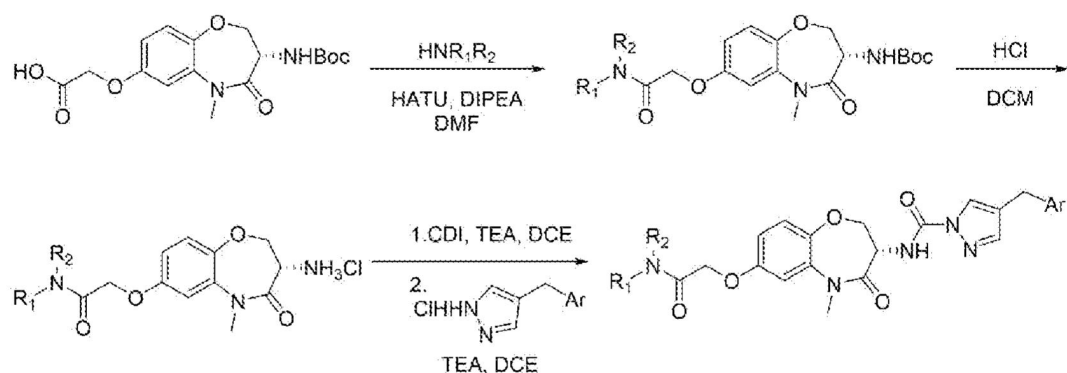
標題化合物を (S)-3-アミノ-7-((1r, 4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-5-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライドおよび 4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体 6) を用いて実施例 15 (段階 C) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (ヘキサン: EtOAc = 2:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして 4-(3-フルオロベンジル)-N-((S)-7-((1r, 4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-5-メチル-4-オキソー-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (2つの段階の間 24%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (1H, d, J = 7.3 Hz)、7.88 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.24-7.22 (1H, m)、7.09 (1H, d, J = 9.1 Hz)、7.00-6.85 (3H, m)、6.75 (2H, dd, J = 11.2, 2.5 Hz)、4.95-4.88 (1H, m)、4.66 (1H, dd, J = 9.6, 7.8 Hz)、4.27-4.21 (2H, m)、3.85-3.81 (3H, m)、3.41 (3H, s)、2.15-2.10 (2H, m)、2.05 (2H, m)、1.51-1.44 (4H, m)。LC-MS: $m/z = 509.10$ [M+H]⁺。

【0440】

2-オキシアセトアミド類似体に対する一般的な合成反応式

経路 1

【化 65】



【0441】

経路 2

10

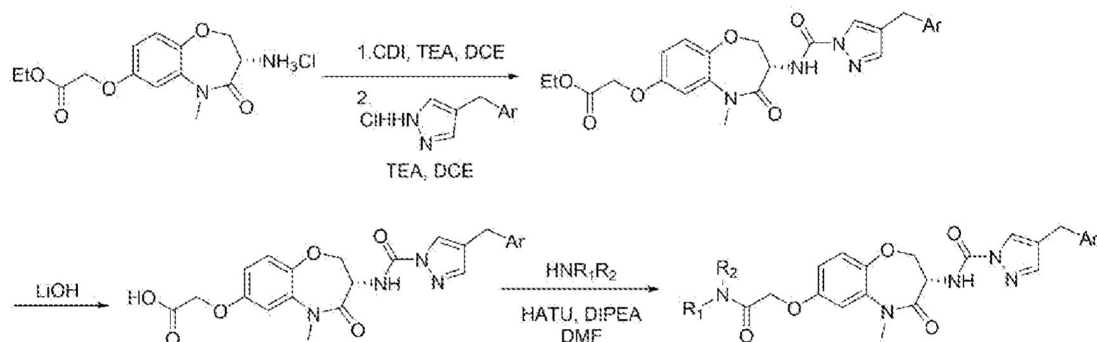
20

30

40

50

【化 6 6】



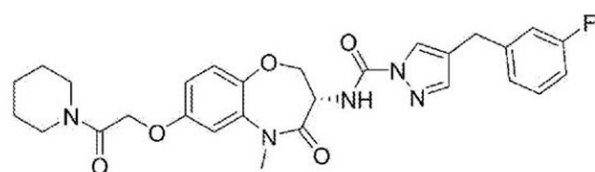
10

【0 4 4 2】

実施例 36：(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-7-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0 4 4 3】

【化 6 7】



20

【0 4 4 4】

0℃でDMF(1.0mL)中(S)-2-((3-(4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)酢酸(中間体4、50.0mg、0.110mmol)およびピペリジン(13.0μL、0.130mmol)の溶液にDIPEA(28.0μL、0.0mmol)に続いてHATU(60.0mg、0.160mmol)を加えた。反応混合物を10分間0℃で攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=1:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-7-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(35.0mg、61%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.98(1H, d, J=7.3Hz)、7.88(1H, d, J=0.9Hz)、7.47(1H, s)、7.24-7.22(1H, m)、7.11(1H, d, J=8.7Hz)、7.00-6.85(4H, m)、6.80(1H, dd, J=8.7, 3.2Hz)、4.93-4.87(1H, m)、4.69(2H, s)、4.66-4.64(1H, m)、4.25(1H, dd, J=11.2, 9.8Hz)、3.81(2H, s)、3.59-3.56(2H, m)、3.50-3.48(2H, m)、3.41(3H, s)、1.67-1.61(6H, m)。LC-MS:m/z=536.10[M+H]⁺。

30

40

【0 4 4 5】

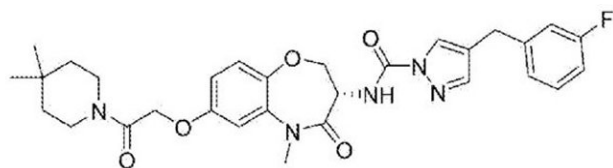
実施例 37：(S)-N-(7-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ

50

【b】 【1, 4】オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0446】

【化68】



10

【0447】

標題化合物を溶媒としてDMSO中の中間体4および4, 4-ジメチルピペリジンヒドロクロライドを用いて実施例36と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂（ヘキサン：EtOAc=1：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として（S）-N-（7-（2-（4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル）-2-オキソエトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ【b】【1, 4】オキサゼピン-3-イル）-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド（50%）を提供した。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）：δ7.98（1H, d, J=7.3Hz）、7.88（1H, d, J=0.9Hz）、7.47（1H, s）、7.24-7.22（1H, m）、7.11（1H, d, J=8.7Hz）、7.00-6.85（4H, m）、6.80（1H, dd, J=8.9, 3.0Hz）、4.93-4.87（1H, m）、4.68（2H, s）、4.66-4.64（1H, m）、4.25（1H, dd, J=11.0, 10.1Hz）、3.81（2H, s）、3.63-3.54（2H, m）、3.49（2H, t, J=5.7Hz）、3.41（3H, s）、1.42-1.37（4H, m）、0.99（6H, s）。LC-MS：m/z=564.20 [M+H]⁺。

20

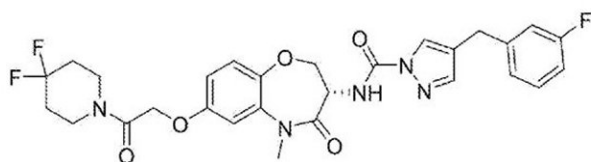
【0448】

実施例38：（S）-N-（7-（2-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル）-2-オキソエトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ【b】【1, 4】オキサゼピン-3-イル）-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

30

【0449】

【化69】



【0450】

標題化合物を溶媒としてDMSO中の中間体4および4, 4-ジフルオロピペリジンヒドロクロライドを用いて実施例36と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂（ヘキサン：EtOAc=1：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として（S）-N-（7-（2-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル）-2-オキソエトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ【b】【1, 4】オキサゼピン-3-イル）-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド（74%）を提供した。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）：δ7.97（1H, d, J=7.3Hz）、7.88（1H, s）、7.47（1H, s）、7.25-7.22（1H, m）、7.13（1H, d, J=8.7Hz）、7.00-6.78（5H, m）、4.94-4.87（1H, m）、4.71（2H, s

40

50

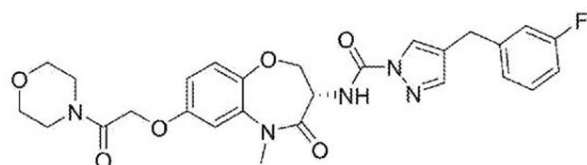
)、4.66 (1H, dd, $J=9.8, 7.5$ Hz)、4.26 (1H, dd, $J=11.2, 9.8$ Hz)、3.81 (2H, s)、3.79–3.70 (4H, m)、3.41 (3H, s)、2.08–1.96 (4H, m)。LC-MS: $m/z=572.10$ [M+H]⁺。

【0451】

実施例39: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-(2-モルホリノ-2-オキソエトキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0452】

【化70】



【0453】

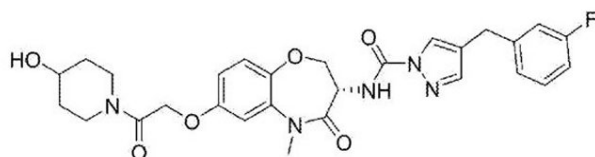
標題化合物を溶媒としてDMSO中の中間体4およびモルホリンを使用して実施例36と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (DCM: EtOAc=1:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-(2-モルホリノ-2-オキソエトキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (71%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (1H, d, $J=7.2$ Hz)、7.88 (1H, d, $J=1.2$ Hz)、7.47 (1H, s)、7.29–7.23 (1H, m)、7.13 (1H, d, $J=9.2$ Hz)、6.96–6.85 (4H, m)、6.80 (1H, dd, $J=9.2, 2.8$ Hz)、4.90 (1H, dt, $J=11.2, 7.6$ Hz)、4.70 (2H, s)、4.66 (1H, dd, $J=9.6, 7.6$ Hz)、4.26 (1H, dd, $J=11.2, 9.6$ Hz)、3.81 (2H, s)、3.70–3.70 (4H, m)、3.67–3.65 (2H, m)、3.62–3.59 (2H, m)、3.41 (3H, s)。LC-MS: $m/z=538.20$ [M+H]⁺。

【0454】

実施例40: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0455】

【化71】



【0456】

標題化合物を中間体4およびピペリジン-4-オールを使用して実施例36と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (EtOAcのみ) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (65%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (1H, d, $J=7.2$ Hz)、7.87 (1

10

20

30

40

50

H, s)、7.47 (1H, s)、7.26–7.22 (1H, m)、7.11 (1H, d, $J=8.8$ Hz)、6.96–6.85 (4H, m)、6.80 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz)、4.90 (1H, dt, $J=11.6, 5.6$ Hz)、4.71 (2H, s)、4.64 (1H, t, $J=9.2$ Hz)、4.25 (1H, dd, $J=11.8, 10.0$ Hz)、4.09–4.00 (1H, m)、4.00–3.94 (1H, m)、3.89–3.81 (1H, m)、3.81 (2H, s)、3.41 (3H, s)、3.37–3.23 (2H, m)、1.97–1.85 (2H, m)、1.58–1.45 (2H, m)。LC-MS: $m/z=552.1$ $[M+H]^+$ 。

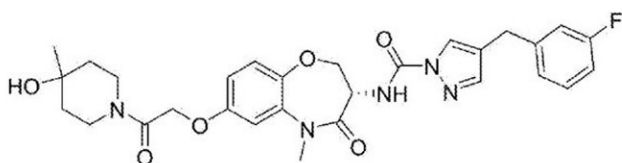
【0457】

実施例41: 4-(3-フルオロベンジル)-N-((3S)-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

10

【0458】

【化72】



20

【0459】

段階A: tert-ブチル(S)-(7-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート

【0460】

0℃でDMF (2.7 mL) 中 (S)-2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)酢酸 (中間体3、0.100 g、0.273 mmol) および4-メチルピペリジン-4-オール (31.0 mg、0.273 mmol) の溶液にDIPEA (0.143 mL、0.819 mmol) に続いてHATU (0.156 g、0.409 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSiO₂ (DCM: MeOH=15:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとしてtert-ブチル(S)-(7-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート (86.0 mg、68%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (1H, d, $J=8.8$ Hz)、6.84 (1H, d, $J=2.8$ Hz)、6.78–6.74 (1H, m)、5.56 (1H, d, $J=7.2$ Hz)、4.72–4.61 (3H, m)、4.52 (1H, dd, $J=9.6, 7.6$ Hz)、4.20 (1H, m)、4.15–4.09 (1H, m)、3.72–3.60 (1H, m)、3.58–3.45 (1H, m)、3.38 (3H, s)、3.25–3.11 (1H, m)、1.68–1.50 (4H, m)、1.40 (9H, s)、1.28 (3H, s)。

30

40

【0461】

段階B: (S)-3-アミノ-7-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド

【0462】

50

0℃でDCM (0.93 mL) 中tert-ブチル (S) - (7 - (2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カバメート (86.0 mg、0.186 mmol) の溶液にHCl (ジオキサン中4 M 溶液、1.39 mL、5.57 mmol) を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した。沈殿した固体を濾過により集め、DCMおよびIPEで洗浄し、真空下で乾燥させ、黄緑色固体として (S) - 3 - アミノ - 7 - (2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエトキシ) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - オンヒドロクロライド (77.0 mg、99%) 提供した。¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz)、7.04 (1H, t, J = 2.8 Hz)、6.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz)、4.87 (2H, s)、4.58 (1H, dd, J = 9.6, 7.6 Hz)、4.41 (1H, dd, J = 10.8, 9.6 Hz)、4.32 (1H, dd, J = 10.8, 7.2 Hz)、4.15 - 4.06 (1H, m)、3.71 - 3.60 (1H, m)、3.55 - 3.45 (1H, m)、3.41 (3H, s)、3.23 - 3.15 (1H, m)、1.66 - 1.48 (4H, m)、1.25 (3H, s)。

10

【0463】

段階C: 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - ((3S) - 7 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

20

【0464】

0℃でDCE (2.0 mL) 中 (S) - 3 - アミノ - 7 - (2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエトキシ) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - オンヒドロクロライド (77.0 mg、0.193 mmol) の溶液にCDI (62.0 mg、0.385 mmol) に続いてTEA (0.0670 mL、0.481 mmol) を加えた。混合物を室温で2.5時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。

【0465】

30

0℃でDCE (2.0 mL) 中の残渣の溶液に4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾールヒドロクロライド (中間体6、0.0330 g、0.154 mmol) に続いてTEA (0.0670 mL、0.481 mmol) を添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をSiO₂ (DCM: MeOH = 15:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして (S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - (7 - (2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド (46.0 mg、42%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (1H, d, J = 7.2 Hz)、7.88 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.28 - 7.22 (1H, m)、7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz)、6.97 - 6.85 (4H, m)、6.80 (1H, dt, J = 8.8, 2.8 Hz)、4.90 (1H, dt, J = 10.8, 7.6 Hz)、4.70 (2H, d, J = 5.2 Hz)、4.65 (1H, dd, J = 9.6, 7.2 Hz)、4.26 (1H, dd, J = 10.8, 9.6 Hz)、4.25 - 4.17 (1H, m)、3.81 (2H, s)、3.73 - 3.62 (1H, m)、3.59 - 3.48 (1H, m)、3.41 (3H, s)、3.24 - 3.16 (1H, m)、1.72 - 1.52 (4H, m)、1.29 (3H, d, J = 2.0 Hz)。LC-MS: m/z = 566.1 [M+H]⁺。

40

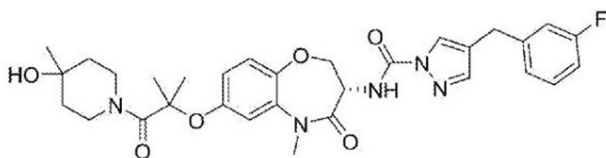
50

【0466】

実施例42：(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((1-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0467】

【化73】



10

【0468】

段階A：(S)-2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸

【0469】

0℃でDMF(13mL)中(S)-((7-ヒドロキシ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート(中間体2、0.500g、1.62mmol)の溶液にNaH(60重量%、0.259mg、6.49mmol)を分けて添加した。混合物を1時間0℃で攪拌した。0℃で2-ブロモ-2-メチルプロパン酸(0.425mL、8.25mmol)を加えた後、反応混合物を0℃で20時間攪拌し、-10℃まで冷却した。pH3~4になるまで0.5N HCl水溶液を用いて反応を中止させた後、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSiO₂(EtOAcのみ)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として(S)-2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸(0.420g、66%)を提供した。LC-MS:m/z=395.10[M+H]⁺。

20

30

【0470】

段階B：tert-ブチル(S)-((7-((1-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート

【0471】

表題化合物を(S)-2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸および4-メチルピペリジン-4-オールを用いて実施例41(段階B)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=1:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体としてtert-ブチル(S)-((7-((1-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート(89%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.00(1H, d, J=8.8Hz)、6.69(1H, br s)、6.65(1H, dd, J=8.8, 3.2Hz)、5.46(1H, d, J=7.2Hz)、4.66-4.60(1H, m)、4.50(1H, t, J=8.8Hz)、4.11-3.96(1H, m)、3.64-3.50(1H, m)、3.40-3.67(1H, m)、3.34(3H, s)、1.66-1.64(6H, m)、1.57-1.46(4H, m)

40

50

)、1.39 (9H, s)、1.19 (3H, d, J=6.4 Hz)。

【0472】

段階C: (S)-3-アミノ-7-((1-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド

【0473】

表題化合物をtert-ブチル(S)-7-((1-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメートを用いて実施例41(段階B)と同様の方法で製造した。真空中で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.41 (2H, br s)、7.18 (1H, d, J=9.2 Hz)、6.91 (1H, br s)、6.67 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz)、4.52-4.48 (1H, m)、4.40-4.33 (2H, m)、4.28-4.19 (1H, m)、4.11-3.95 (1H, m)、3.28 (3H, s)、3.09-2.99 (2H, m)、1.55 (6H, s)、1.47-1.39 (1H, m)、1.35-1.20 (1H, m)、1.02 (3H, s)。

10

【0474】

段階D: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((1-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

20

【0475】

標題化合物を(S)-3-アミノ-7-((1-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド(中間体6)を用いて実施例41(段階C)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン: EtOAc=1:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((1-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(90%)を提供した。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (1H, d, J=6.0 Hz)、7.87 (1H, d, J=0.8 Hz)、7.46 (1H, s)、7.27-7.22 (1H, m)、7.04 (1H, d, J=8.8 Hz)、6.96-6.84 (3H, m)、6.72 (1H, d, J=2.8 Hz)、6.69 (1H, dd, J=8.8, 3.2 Hz)、4.89 (1H, dt, J=11.2, 7.6 Hz)、4.64 (1H, dd, J=10.0, 7.2 Hz)、4.27-4.21 (1H, m)、4.19-4.02 (2H, m)、3.80 (2H, s)、3.64-3.51 (1H, m)、3.37 (3H, s)、3.37-3.31 (1H, m)、1.65 (6H, s)、1.57-1.46 (2H, m)、1.42-1.37 (1H, m)、1.30-1.23 (1H, m)、1.20 (1H, d, J=4.4 Hz)。LC-MS: m/z=594.1 [M+H]⁺。

30

40

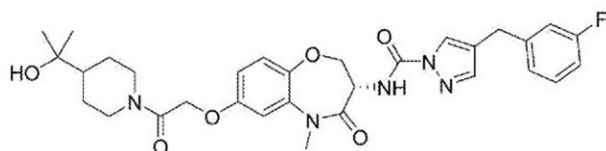
【0476】

実施例43: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

50

【0477】

【化74】



【0478】

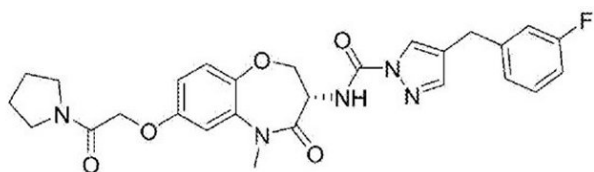
標題化合物を中間体4および2-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-オールを使用して実施例36と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(EtOAcのみ)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(80%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.97(1H, dd, J=3.2, 2.0Hz)、7.87(1H, s)、7.47(1H, s)、7.28-7.22(1H, m)、7.11(1H, d, J=8.8Hz)、6.96-6.85(4H, m)、6.80(1H, dd, J=8.8, 3.2Hz)、4.89(1H, td, J=11.2, 5.6Hz)、4.71-4.62(3H, m)、4.24(1H, dd, J=11.2, 10.0Hz)、4.05(1H, d, J=13.6Hz)、3.81(2H, s)、3.41(3H, s)、2.99-3.08(1H, m)、2.59-2.53(1H, m)、1.89-1.79(2H, m)、1.58-1.49(2H, m)、1.16(6H, s)。LC-MS:m/z=594.1[M+H]⁺。

【0479】

実施例44:(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-7-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0480】

【化75】



【0481】

標題化合物を中間体4およびピロリジンを使用して実施例36と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(DCM:MeOH=20:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-7-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(45%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.98(1H, d, J=7.3Hz)、7.88(1H, s)、7.47(1H, s)、7.24-7.22(1H, m)、7.11(1H, d, J=8.7Hz)、7.00-6.85(4H, m)、6.81-6.78(1H, m)、4.93-4.87(1H, m)、4.68-4.66(1H, m)、4.63(2H, s)、4.25(1H, dd, J=11.2, 9.8Hz)、3.81(2H, s)、3.56-3.50(4H, m)、3.41(3H, s)、2.04-1.97(2H, m)、1.

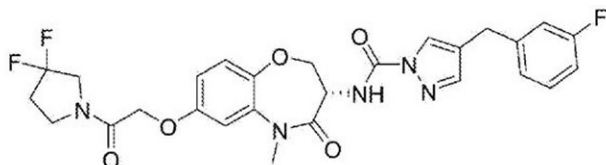
92-1.85 (2H, m)。LC-MS: $m/z = 522.10$ [M+H]⁺。

【0482】

実施例45: (S)-N-(7-(2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[1,4]オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0483】

【化76】



10

【0484】

標題化合物を中間体4および3,3-ジフルオロピロリジンを使用して実施例36と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (ヘキサン:EtOAc=1:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)-N-(7-(2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[1,4]オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (34%) を提供した。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.98 (1H, d, J=5.0Hz)、7.88 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.25-7.22 (1H, m)、7.14-7.12 (1H, m)、7.00-6.77 (5H, m)、4.94-4.87 (1H, m)、4.68-4.63 (3H, m)、4.26 (1H, dd, J=11.0, 10.1Hz)、3.96-3.76 (6H, m)、3.41 (3H, d, J=1.8Hz)、2.52-2.32 (2H, m)。LC-MS: $m/z = 558.10$ [M+H]⁺。

20

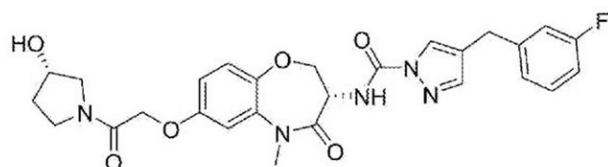
【0485】

実施例46: 4-(3-フルオロベンジル)-N-((S)-7-(2-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

30

【0486】

【化77】



40

【0487】

標題化合物を中間体4および(S)-ピロリジン-3-オールを使用して実施例36と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (DCM:MeOH=20:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色フォームとして4-(3-フルオロベンジル)-N-((S)-7-(2-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (79%) を提供した。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99 (1H, dd, J=7.6, 2.8Hz)、7.88 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.28-

50

7.23 (1H, m)、7.11 (1H, d, $J=8.8$ Hz)、6.97–6.85 (4H, m)、6.79 (1H, m)、4.89 (1H, dt, $J=11.6, 7.2$ Hz)、4.67–4.63 (3H, m)、4.58および4.50 (1H, m)、4.25 (1H, dd, $J=10.8, 9.6$ Hz)、3.81 (2H, s)、3.74–3.63 (3H, m)、3.57–3.52 (1H, m)、3.41 (3H, s)、2.12–2.04 (1H, m)、2.02–1.91 (1H, m)。LC-MS: $m/z=538.1$ [M+H]⁺。

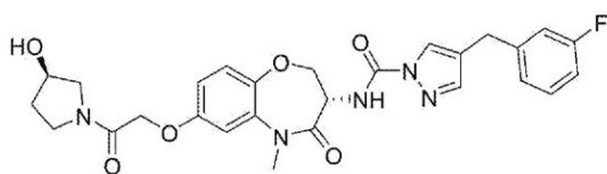
【0488】

実施例47: 4-(3-フルオロベンジル)-N-((S)-7-(2-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

10

【0489】

【化78】



20

【0490】

標題化合物を中間体4および(R)-ピロリジン-3-オールを使用して実施例36と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (DCM:MeOH=20:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして4-(3-フルオロベンジル)-N-((S)-7-(2-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(81%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.99 (1H, d, $J=7.2$ Hz)、7.88 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.27–7.22 (1H, m)、7.11 (1H, dd, $J=8.8, 1.2$ Hz)、6.96–6.85 (4H, m)、6.79 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz)、4.93–4.86 (1H, m)、4.67–4.62 (3H, m)、4.55および4.50 (1H, m)、4.25 (1H, t, $J=10.8$ Hz)、3.81 (2H, s)、3.73–3.52 (4H, m)、3.40 (3H, d, $J=1.6$ Hz)、2.10–2.05 (1H, m)、2.03–1.93 (1H, m)。LC-MS: $m/z=538.0$ [M+H]⁺。

30

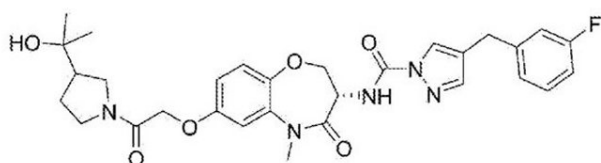
【0491】

実施例48: 4-(3-フルオロベンジル)-N-((3S)-7-(2-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

40

【0492】

【化79】



【0493】

標題化合物を中間体4および2-(ピロリジン-3-イル)プロパン-2-オールを使

50

用して実施例 36 と同様の方法で製造した。残渣を SiO_2 ($\text{DCM}:\text{MeOH}=20:1$) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして 4-(3-フルオロベンジル)-N-((3S)-7-(2-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (47%) を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3): δ 7.98 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)、7.88 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.24-7.22 (1H, m)、7.11 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)、6.96-6.77 (5H, m)、4.93-4.87 (1H, m)、4.68-4.59 (3H, m)、4.25 (1H, t, $J=10.5\text{Hz}$)、3.8 (2H, s)、3.77-3.64 (1H, m)、3.53-3.44 (2H, m)、3.41 (3H, s)、3.38-3.31 (1H, m)、2.38-2.17 (1H, m)、2.06-1.73 (2H, m)、1.28 (3H, s)、1.26 (3H, s)。LC-MS: $m/z=580.10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

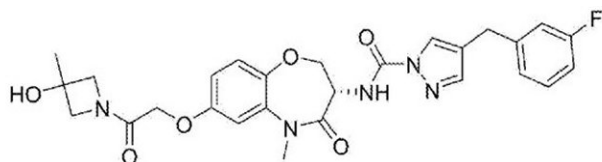
【0494】

実施例 49: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

20

【0495】

【化80】



【0496】

標題化合物を中間体 4 および 3-メチルアゼチジン-3-オール TFA を用いて実施例 36 と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO_2 ($\text{DCM}:\text{MeOH}=20:1$) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (26%) を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3): δ 7.98 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)、7.87 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$)、7.47 (1H, s)、7.24-7.22 (1H, m)、7.14 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)、6.96-6.85 (3H, m)、6.79-6.74 (2H, m)、4.93-4.86 (1H, m)、4.66 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$)、4.29-4.26 (1H, m)、4.23 (2H, d, $J=2.3\text{Hz}$)、4.03-3.99 (2H, m)、3.81 (2H, s)、3.41 (3H, s)、1.56 (3H, s)。LC-MS: $m/z=538.10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

40

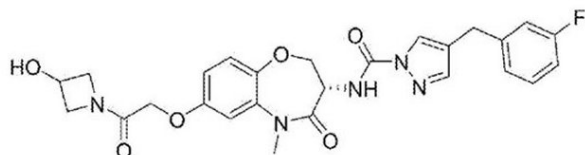
【0497】

実施例 50: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0498】

50

【化 8 1】



【0499】

標題化合物を中間体 4 およびアゼチジン-3-オールヒドロクロライドを使用して実施例 36 と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO_2 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}=20:1$) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (83%) を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3) δ 7.99 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$)、7.88 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.30-7.22 (1H, m)、7.13 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)、6.96-6.85 (3H, m)、6.79 (1H, t, $J=2.8\text{Hz}$)、6.75 (1H, dt, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$)、4.90 (1H, dt, $J=10.8, 7.6\text{Hz}$)、4.72-4.63 (2H, m)、4.56 (2H, s)、4.55-4.50 (1H, m)、4.34-4.31 (1H, m)、4.26 (1H, dd, $J=11.2, 10.0\text{Hz}$)、4.22-4.13 (1H, m)、3.99-3.90 (1H, m)、3.81 (2H, s)、3.40 (3H, s)。LC-MS: $m/z=524.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

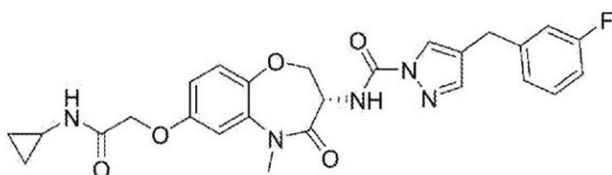
20

【0500】

実施例 51: (S)-N-(7-(2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0501】

【化 8 2】



30

【0502】

段階 A: tert-ブチル (S)-(7-(2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート

【0503】

標題化合物を中間体 3 およびシクロプロパンアミンを用いて実施例 41 (段階 A) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO_2 (ヘキサン: $\text{EtOAc}=1:1\sim\text{EtOAc}$ のみ) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として tert-ブチル (S)-(7-(2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート (76%) を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3): 7.73 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)、6.73-6.69 (2H, m)、6.57 (1H, s)、5.46 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$)、4.66-4.60 (1H, m)、4.51 (1H, dd, $J=10.6, 7.6\text{Hz}$)、4.43 (2H, s)、4.10 (1H, dd, $J=11.2, 10.0\text{Hz}$)、3.36 (3H, s)、2.81-2

40

50

・ 7.6 (1H, m)、1.38 (9H, s)、0.87-0.82 (2H, m)、0.62-0.58 (2H, m)。

【0504】

段階B：(S)-2-((3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)-N-シクロプロピルアセトアミドヒドロクロライド

【0505】

表題化合物をtert-ブチル(S)-(7-(2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメートを用いて実施例41(段階B)と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS： m/z = 306.1 [M+H]⁺。

10

【0506】

段階C：(S)-N-(7-(2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0507】

標題化合物を(S)-2-((3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)-N-シクロプロピルアセトアミドヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド(中間体6)を用いて実施例41(段階C)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン：EtOAc = 3：1~EtOAcのみ)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油として(S)-N-(7-(2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(2つの段階の間40%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)：δ 7.96 (1H, d, J = 7.2 Hz)、7.87 (1H, s)、7.46 (1H, s)、7.28-7.21 (1H, m)、7.14 (1H, d, J = 8.0 Hz)、6.95-6.84 (3H, m)、6.76-6.73 (2H, m)、6.58 (1H, s)、4.90-4.85 (1H, m)、4.65 (1H, dd, J = 9.2, 8.8 Hz)、4.45 (2H, s)、4.25 (1H, dd, J = 10.4, 9.6 Hz)、3.80 (2H, s)、3.40 (3H, s)、2.82-2.77 (1H, m)、0.86-0.82 (2H, m)、0.60-0.59 (2H, m)。LC-MS： m/z = 508.1 [M+H]⁺。

20

30

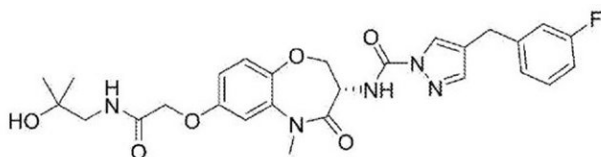
【0508】

実施例52：(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

40

【0509】

【化83】



【0510】

段階A：tert-ブチル(S)-(7-(2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テ

50

トラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート

【0511】

標題化合物を中間体3および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールを使用して実施例41と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (DCM:MeOH=20:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、オレンジ色の油としてtert-ブチル (S) - (7- (2- ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ) -2-オキソエトキシ) -5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート (79%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (1H, d, J=8.7 Hz)、6.96 (1H, t, J=5.2 Hz)、6.81 (1H, d, J=2.8 Hz)、6.77 (1H, d, J=8.8, 2.8 Hz)、5.53 (1H, d, J=7.6 Hz)、4.62 (1H, dt, J=11.2, 7.6 Hz)、4.56 (2H, d, J=2.8 Hz)、4.47 (1H, dd, J=9.6, 7.2 Hz)、4.12 (1H, dd, J=11.2, 9.6 Hz)、3.38 (3H, s)、3.34 (2H, t, J=5.2 Hz)、1.40 (9H, s)、1.21 (3H, s)、1.17 (3H, s)。

10

【0512】

段階B: (3S) - 3-アミノ-7- (2- (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) -2-オキソエトキシ) -5-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -オンヒドロクロライド

20

【0513】

標題化合物を溶媒としてジオキサン中tert-ブチル (S) - (7- (2- ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ) -2-オキソエトキシ) -5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメートおよびHClを用いて実施例41と同様の方法で製造した。真空中で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS: m/z = 338.1 [M+H]⁺。

30

【0514】

段階C: (S) - 4- (3-フルオロベンジル) -N- (7- (2- ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ) -2-オキソエトキシ) -5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

40

【0515】

標題化合物を (S) - 2- ((3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-7-イル) オキシ) -N- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アセトアミドヒドロクロライドおよび4- (3-フルオロベンジル) -1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体6) を用いて実施例41 (段階C) と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (ヘキサン:EtOAc=3:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、油として (S) - 4- (3-フルオロベンジル) -N- (7- (2- ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ) -2-オキソエトキシ) -5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (13.0 mg、2つの段階の間10%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (1H, d, J=6.8 Hz)、7.88 (1H, s)、7.48 (1H, s)、7.27-7.22 (1H, m)、7.13 (1H, d, J=8.8 Hz)、6.97-6.82 (5H, m)、4.90 (1H, dt, J=10.8, 7.2 Hz)、4.69 (2H, s)、4.68-4.65 (1H, m)、4.26 (1H, t, J=10.8 Hz)、3.81 (2H, s)、3.65 (2H, s)、3.41 (3H, s)、1.42 (6H, s)。LC-MS: m/z = 540.1 [M+H]⁺。

50

【0516】

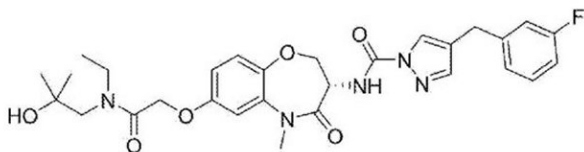
実施例53: (S) -N- (7- (2- (エチル (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル

50

ル) アミノ) - 2 - オキソエトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【0517】

【化84】



10

【0518】

標題化合物を中間体4および1 - (エチルアミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オールを使用して実施例36と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (ヘキサン: EtOAc = 1 : 3) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして (S) - N - (7 - (2 - (エチル (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 2 - オキソエトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド (93%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (1H, d, J = 7.6 Hz)、7.88 (1H, d, J = 1.2 Hz)、7.47 (1H, s)、7.30 - 7.23 (1H, m)、7.12 (1H, d, J = 9.2 Hz)、6.97 - 6.85 (4H, m)、6.79 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz)、4.90 (1H, m)、4.78 (2H, s)、4.66 (1H, dd, J = 9.6, 7.6 Hz)、4.25 (1H, dd, J = 10.8, 10.0 Hz)、3.89 (1H, s)、3.81 (2H, s)、3.53 (2H, q, J = 7.2 Hz)、3.43 (2H, s)、3.41 (3H, s)、1.26 (4H, t, J = 7.2 Hz)、1.22 (6H, s)。LC-MS: m/z = 568.3 [M+H]⁺。

20

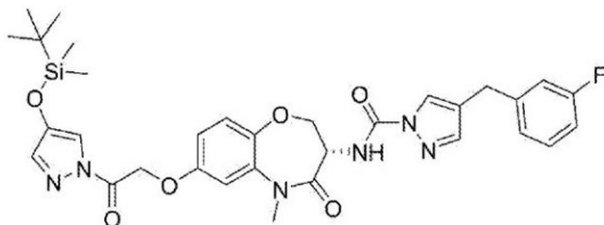
【0519】

実施例54: (S) - N - (7 - (2 - (4 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - オキソエトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

30

【0520】

【化85】



40

【0521】

標題化合物を中間体4および4 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1H - ピラゾールを用いて実施例36と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (EtOAc: MeOH = 20 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして (S) - N - (7 - (2 - (4 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - オキソエトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド (90%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (1H, d, J = 7.2 Hz)、7.88 (1H, d, J = 0.8 Hz)、7.76 (1H, s)、7.48 (1H

50

, s)、7.47 (1H, s)、7.27–7.22 (1H, m)、7.13 (1H, d, J=8.8 Hz)、6.96–6.85 (4H, m)、6.82 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz)、5.44 (2H, s)、4.90 (1H, dt, J=10.8, 7.2 Hz)、4.67 (1H, dd, J=9.6, 7.2 Hz)、4.26 (1H, dd, J=10.8, 9.6 Hz)、3.81 (2H, s)、3.41 (3H, s)、0.97 (9H, s)、0.22 (6H, s)。LC-MS: m/z=649.1 [M+H]⁺。

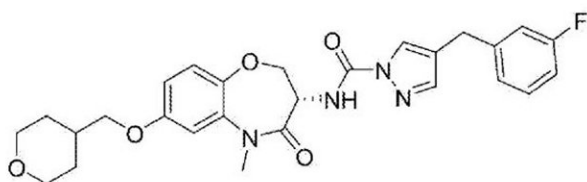
【0522】

実施例55: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

10

【0523】

【化86】



20

【0524】

段階A: tert-ブチル (S)- (5-メチル-4-オキソ-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル) カーバメート

【0525】

標題化合物を中間体2および(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルメタンスルホネートを用いて実施例15(段階A)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=2:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとしてtert-ブチル (S)- (5-メチル-4-オキソ-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル) カーバメート(57%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.04 (1H, dd, J=7.4, 2.2 Hz)、6.69 (2H, J=7.62, 4 Hz)、5.47 (1H, d, J=7.2 Hz)、4.68–4.61 (1H, m)、4.52 (1H, dd, J=9.6, 7.6 Hz)、4.12–4.07 (1H, m)、4.03 (2H, dd, J=11.0, 3.4 Hz)、3.78 (2H, d, J=6.4 Hz)、3.49–3.42 (2H, m)、3.38 (3H, s)、2.09–2.03 (1H, m)、1.76 (2H, d, J=12.8 Hz)、1.51–1.44 (2H, m)、1.40 (9H, s)。

30

【0526】

段階B: (S)-3-アミノ-5-メチル-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド

40

【0527】

表題化合物をtert-ブチル (S)- (5-メチル-4-オキソ-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル) カーバメートを用いて実施例15(段階B)と同様の方法で製造した。真空中で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.45 (3H, s)、7.17 (1H, d, J=8.8 Hz)、7.08 (1H, d, J=2.4 Hz)、6.86 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz)、4.50 (1H, dd, J=9.8, 7.5

50

H z)、4.35 (1H, t, J=10.5 Hz)、4.26 (1H, dd, J=11.0, 7.8 Hz)、3.90-3.84 (4H, m)、3.57-3.57 (3H, s)、2.02-1.96 (1H, m)、1.68 (2H, d, J=12.8 Hz)、1.38-1.32 (2H, m)、0.90-0.73 (2H, m)。

【0528】

段階C：(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0529】

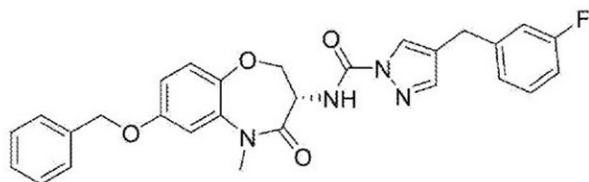
標題化合物を(S)-3-アミノ-5-メチル-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド(中間体6)を用いて実施例15(段階C)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(DCM:EtOAc=15:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(2つの段階の間34%)を提供した。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (1H, d, J=7.3 Hz)、7.88 (1H, d, J=0.9 Hz)、7.47 (1H, s)、7.24-7.22 (1H, m)、7.10 (1H, dd, J=7.1, 2.1 Hz)、7.00-6.85 (3H, m)、6.74 (2H, dd, J=7.5, 2.5 Hz)、4.93-4.87 (1H, m)、4.65 (1H, dd, J=9.8, 7.4 Hz)、4.24 (1H, dd, J=11.0, 10.1 Hz)、4.03 (2H, dd, J=11.4, 3.2 Hz)、3.80 (4H, d, J=6.9 Hz)、3.49-3.43 (2H, m)、3.42 (3H, s)、2.07 (1H, q, J=5.9 Hz)、1.76 (2H, d, J=11.0 Hz)、1.47 (2H, dd, J=12.8, 4.6 Hz)。LC-MS: m/z=509.10 [M+H]⁺。

【0530】

実施例56：(S)-N-(7-(ベンジルオキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0531】

【化87】



【0532】

段階A:tert-ブチル(S)-(7-(ベンジルオキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート

【0533】

標題化合物を中間体2およびベンジルブロマイドを用いて実施例15(段階A)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=3:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体としてtert-ブチル(S)-(7-(ベンジルオキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b]

〔1, 4〕オキサゼピン-3-イル)カーバメート (94%)を提供した。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.33 (5H, m)、7.05 (1H, dd, J=7.8, 1.4Hz)、6.79-6.76 (2H, m)、5.48 (1H, d, J=7.2Hz)、5.04 (2H, s)、4.66 (1H, dd, J=10.8, 7.2Hz)、4.53 (1H, dd, J=9.6, 7.2Hz)、4.10 (1H, dd, J=11.2, 9.6Hz)、3.36 (3H, s)、1.40 (9H, s)。

【0534】

段階B: (S)-3-アミノ-7-(ベンジルオキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ〔b〕〔1, 4〕オキサゼピン-4 (5H)-オンヒドロクロライド

【0535】

標題化合物をtert-ブチル(S)-(7-(ベンジルオキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ〔b〕〔1, 4〕オキサゼピン-3-イル)カーバメートを用いて実施例15 (段階B)と同様の方法で製造した。真空中で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。¹H-NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ 7.45-7.43 (2H, m)、7.39-7.35 (2H, m)、7.33-7.29 (1H, m)、7.16 (1H, d, J=9.2Hz)、7.04 (1H, d, J=3.2Hz)、6.92 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz)、5.11 (2H, s)、4.61 (1H, dd, J=10.0, 8.0Hz)、4.42 (1H, dd, J=10.8, 10.0Hz)、4.31 (1H, dd, J=10.8, 8.0Hz)、3.39 (3H, s)。

【0536】

段階C: (S)-N-(7-(ベンジルオキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ〔b〕〔1, 4〕オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0537】

標題化合物を(S)-3-アミノ-7-(ベンジルオキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ〔b〕〔1, 4〕オキサゼピン-4 (5H)-オンヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体6)を用いて実施例15 (段階C)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (DCM: EtOAc=15:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)-N-(7-(ベンジルオキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ〔b〕〔1, 4〕オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (2つの段階の間67%)を提供した。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.98 (1H, d, J=7.6Hz)、7.88 (1H, d, J=0.8Hz)、7.47 (1H, s)、7.45-7.33 (5H, m)、7.28-7.22 (1H, m)、7.11 (1H, d, J=9.2Hz)、6.96-6.85 (3H, m)、6.84-6.81 (2H, m)、5.07 (2H, s)、4.91 (1H, dt, J=11.2, 7.6Hz)、4.66 (1H, dd, J=9.6, 7.6Hz)、4.25 (1H, dd, J=10.8, 9.6Hz)、3.81 (2H, s)、3.39 (3H, s)。LC-MS: m/z=501.10 [M+H]⁺。

【0538】

実施例57: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-(4-フルオロベンジル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ〔b〕〔1, 4〕オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0539】

10

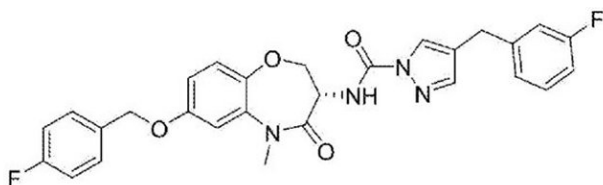
20

30

40

50

【化 8 8】



【0540】

段階A：tert-ブチル（S）-（7-（（4-フルオロベンジル）オキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート

10

【0541】

標題化合物を中間体2および1-（クロロメチル）-4-フルオロベンゼンを用いて実施例15（段階A）と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂（ヘキサン：EtOAc=2：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体としてtert-ブチル（S）-（7-（（4-フルオロベンジル）オキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート（60%）を提供した。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）：δ 7.42-7.38（2H, m）、7.12-7.04（3H, m）、6.77-6.71（2H, m）、5.47（1H, d, J=7.6Hz）、5.00（2H, s）、4.65（1H, dt, J=11.2, 7.2Hz）、4.53（1H, dd, J=9.6, 7.2Hz）、4.10（1H, dd, J=11.2, 9.6Hz）、3.37（3H, s）、1.40（9H, s）。

20

【0542】

段階B：（S）-3-アミノ-7-（（5-フルオロピリジン-2-イル）メトキシ）-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4（5H）-オンヒドロクロライド

【0543】

表題化合物をtert-ブチル（S）-（7-（（4-フルオロベンジル）オキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメートを用いて実施例15（段階B）と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。¹H-NMR（400MHz, MeOH-d₄）：δ 7.47（2H, m）、7.18-7.08（3H, m）、7.05（1H, d, J=2.8Hz）、6.93（1H, dd, J=8.8, 2.8Hz）、5.09（2H, s）、4.58（1H, dd, J=9.6, 7.2Hz）、4.40（1H, dd, J=10.8, 9.6Hz）、4.30（1H, dd, J=11.2, 7.2Hz）、3.41（3H, s）。

30

【0544】

段階C：（S）-4-（3-フルオロベンジル）-N-（7-（（4-フルオロベンジル）オキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

40

【0545】

標題化合物を（S）-3-アミノ-7-（（4-フルオロベンジル）オキシ）-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4（5H）-オンヒドロクロライドおよび4-（3-フルオロベンジル）-1H-ピラゾールヒドロクロライド（中間体6）を用いて実施例15（段階C）と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂（ヘキサン：EtOAc=2：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして（S）-4-（3-フルオロベンジル）-N-（7-（（4-フルオロベンジル）オキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド（2

50

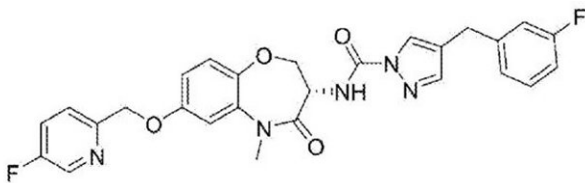
つの段階の間 70%) を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.99 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)、7.88 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$)、7.46 (1H, s)、7.43–7.39 (2H, m)、7.25 (1H, td, $J=8.0, 6.0\text{ Hz}$)、7.12–7.06 (3H, m)、6.96–6.85 (3H, m)、6.82–6.79 (2H, m)、5.02 (2H, s)、4.90 (1H, dt, $J=11.2, 7.2\text{ Hz}$)、4.66 (1H, dd, $J=9.6, 7.2\text{ Hz}$)、4.25 (1H, dd, $J=11.2, 9.6\text{ Hz}$)、3.80 (2H, s)、3.39 (3H, s)。LC-MS : $m/z=519.10$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0546】

実施例 58 : (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0547】

【化 89】



【0548】

段階 A : tert-ブチル (S)- (7-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル) カーバメート

【0549】

標題化合物を塩基として K_2CO_3 を使用し、中間体 2 および (5-フルオロピリジン-2-イル)メチルメタンスルホネートを用いて実施例 15 (段階 A) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO_2 (ヘキサン : EtOAc = 1 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして tert-ブチル (S)- (7-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル) カーバメート (68%) を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.47 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$)、7.53 (1H, dd, $J=8.8, 4.4\text{ Hz}$)、7.46 (1H, td, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$)、7.05 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)、6.81 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$)、6.77 (1H, dd, $J=8.8, 3.2\text{ Hz}$)、5.48 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$)、5.16 (2H, s)、4.65 (1H, dt, $J=11.2, 7.2\text{ Hz}$)、4.53 (1H, dd, $J=9.6, 7.6\text{ Hz}$)、4.10 (1H, dd, $J=11.2, 9.6\text{ Hz}$)、3.37 (3H, s)、1.40 (9H, s)。

【0550】

段階 B : (S)-3-アミノ-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド

【0551】

表題化合物を tert-ブチル (S)- (7-((5-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル) カーバメートを用いて実施例 15 (段階 B) と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) : δ 8.90 (1H, s)、8.31 (

1 H, t d, J = 8.8, 2.8 Hz)、8.10 (1 H, d d, J = 8.8, 4.4 Hz)、7.25–7.22 (2 H, m)、7.04 (1 H, d d, J = 8.8, 2.8 Hz)、5.45 (2 H, s)、4.63 (1 H, d d, J = 9.6, 7.2 Hz)、4.44 (1 H, d d, J = 10.8, 9.6 Hz)、4.35 (1 H, d d, J = 10.8, 7.2 Hz)、3.44 (3 H, s)。

【0552】

段階C：(S)–4–(3–フルオロベンジル)–N–(7–((5–フルオロピリジン–2–イル)メトキシ)–5–メチル–4–オキソ–2,3,4,5–テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン–3–イル)–1H–ピラゾール–1–カルボキサミド

10

【0553】

標題化合物を(S)–3–アミノ–7–((5–フルオロピリジン–2–イル)メトキシ)–5–メチル–2,3–ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン–4(5H)–オンヒドロクロライドおよび4–(3–フルオロベンジル)–1H–ピラゾールヒドロクロライド(中間体6)を用いて実施例15(段階C)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(DCM:EtOAc=10:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)–4–(3–フルオロベンジル)–N–(7–((5–フルオロピリジン–2–イル)メトキシ)–5–メチル–4–オキソ–2,3,4,5–テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン–3–イル)–1H–ピラゾール–1–カルボキサミド(2つの段階の間68%)を提供した。¹H–NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (1 H, d, J = 3.2 Hz)、8.00 (1 H, d, J = 7.2 Hz)、7.88 (1 H, s)、7.54 (1 H, d d, J = 8.8, 4.4 Hz)、7.49–7.44 (2 H, m)、7.25 (1 H, t d, J = 8.0, 6.0 Hz)、7.11 (1 H, d, J = 8.8 Hz)、6.96–6.85 (4 H, m)、6.82 (1 H, d d, J = 8.8, 3.2 Hz)、5.19 (2 H, s)、4.90 (1 H, d t, J = 10.8, 7.6 Hz)、4.66 (1 H, d d, J = 9.6, 7.6 Hz)、4.25 (1 H, d d, J = 10.8, 9.6 Hz)、3.81 (2 H, s)、3.40 (3 H, s)。LC–MS:m/z=520.10 [M+H]⁺。

20

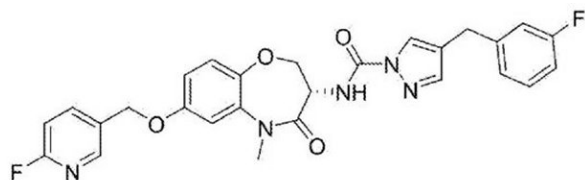
【0554】

実施例59：(S)–4–(3–フルオロベンジル)–N–(7–((6–フルオロピリジン–3–イル)メトキシ)–5–メチル–4–オキソ–2,3,4,5–テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン–3–イル)–1H–ピラゾール–1–カルボキサミド

30

【0555】

【化90】



40

【0556】

段階A：tert–ブチル–(S)–(7–((6–フルオロピリジン–3–イル)メトキシ)–5–メチル–4–オキソ–2,3,4,5–テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン–3–イル)カーバメート

【0557】

標題化合物を中間体2および(6–フルオロピリジン–3–イル)メチルメタンスルホネートを用いて実施例15(段階A)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(DCM:MeOH=20:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとしてtert–ブチル(S)–(7–((6–フルオロピリジン–3–イル)メトキシ)–5–メチル–4–オキソ–2,3,4,5–テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン–3–イル)カーバメート

50

シ) -5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート (59%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (1H, d, J=1.8 Hz)、7.89 (1H, td, J=8.0, 2.6 Hz)、7.10-7.07 (1H, m)、7.00 (1H, dd, J=8.2, 2.7 Hz)、6.77 (2H, dd, J=11.0, 2.7 Hz)、5.47 (1H, d, J=6.9 Hz)、5.03 (2H, s)、4.69-4.62 (1H, m)、4.53 (1H, dd, J=9.6, 7.3 Hz)、4.15-4.08 (1H, m)、3.38 (3H, s)、1.40 (9H, s)。

【0558】

段階B: (S) -3-アミノ-7-((6-フルオロピリジン-3-イル) メトキシ) -5-メチル-2, 3ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -オンヒドロクロライド

10

【0559】

表題化合物を tert-ブチル-(S) -(7-((6-フルオロピリジン-3-イル) メトキシ) -5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメートを用いて実施例15 (段階B) と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS: m/z = 318.10 [M+H]⁺。

【0560】

段階C: (S) -4-(3-フルオロベンジル) -N-(7-((6-フルオロピリジン-3-イル) メトキシ) -5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

20

【0561】

標題化合物を (S) -3-アミノ-7-((6-フルオロピリジン-3-イル) メトキシ) -5-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -オンヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル) -1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体6) を用いて実施例15 (段階C) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (DCM: EtOAc = 10:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして (S) -4-(3-フルオロベンジル) -N-(7-((6-フルオロピリジン-3-イル) メトキシ) -5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (2つの段階の間21%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (1H, d, J=2.3 Hz)、7.98 (1H, d, J=7.3 Hz)、7.91 (1H, dd, J=8.0, 2.5 Hz)、7.88 (1H, d, J=1.1 Hz)、7.47 (1H, s)、7.24-7.22 (1H, m)、7.14 (1H, t, J=4.8 Hz)、7.02-6.81 (6H, m)、5.06 (2H, s)、4.94-4.87 (1H, m)、4.67 (1H, dd, J=9.8, 7.5 Hz)、4.26 (1H, dd, J=11.2, 9.8 Hz)、3.81 (2H, s)、3.42 (3H, s)。LC-MS: m/z = 520.10 [M+H]⁺。

30

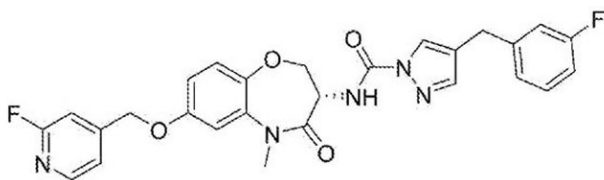
40

【0562】

実施例60: (S) -4-(3-フルオロベンジル) -N-(7-((2-フルオロピリジン-4-イル) メトキシ) -5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0563】

【化 9 1】



【0564】

段階 A : tert-ブチル (S) - (7 - ((2-フルオロピリジン-4-イル) メトキシ) - 5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート

10

【0565】

標題化合物を塩基として K_2CO_3 を使用し、中間体 2 および (2-フルオロピリジン-4-イル) メチルメタンスルホネートを用いて実施例 15 (段階 A) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO_2 (ヘキサン : EtOAc = 1 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として tert-ブチル (S) - (7 - ((2-フルオロピリジン-4-イル) メトキシ) - 5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート (77%) を提供した。 ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.21 (1H, d, $J = 4.8$ Hz)、7.96 (1H, ddd, $J = 9.6, 7.2, 1.6$ Hz)、7.29-7.25 (1H, m)、7.08 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)、6.82 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)、6.79 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz)、5.52 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)、5.11 (2H, s)、4.66 (1H, dt, $J = 10.8, 7.2$ Hz)、4.53 (1H, dd, $J = 9.6, 7.6$ Hz)、4.11 (1H, dd, $J = 11.2, 9.6$ Hz)、3.39 (3H, s)、1.40 (9H, s)。

20

【0566】

段階 B : (S) - 3-アミノ-7 - ((2-フルオロピリジン-4-イル) メトキシ) - 5-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) - オンヒドロクロライド

【0567】

表題化合物を tert-ブチル (S) - (7 - ((2-フルオロピリジン-4-イル) メトキシ) - 5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメートを用いて実施例 15 (段階 B) と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。 ^1H-NMR (400 MHz, MeOH- d_4) : δ 8.20 (1H, d, $J = 4.8$ Hz)、8.09 (1H, ddd, $J = 9.6, 7.2, 2.0$ Hz)、7.36 (1H, ddd, $J = 7.2, 4.8, 1.6$ Hz)、7.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)、7.11 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)、6.98 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz)、5.18 (2H, s)、4.58 (1H, dd, $J = 9.6, 7.6$ Hz)、4.41 (1H, d, $J = 11.2, 10.0$ Hz)、4.31 (1H, dd, $J = 11.2, 7.6$ Hz)、3.42 (3H, s)。

30

40

【0568】

段階 C : (S) - 4 - (3-フルオロベンジル) - N - (7 - ((2-フルオロピリジン-4-イル) メトキシ) - 5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0569】

標題化合物を (S) - 3-アミノ-7 - ((2-フルオロピリジン-4-イル) メトキシ) - 5-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) - オンヒドロクロライドおよび 4 - (3-フルオロベンジル) - 1H-ピラゾールヒドロ

50

クロライド（中間体 6）を用いて実施例 15（段階 C）と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO_2 （DCM：EtOAc＝15：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として（S）－4－（3－フルオロベンジル）－N－（7－（（2－フルオロピリジン－4－イル）メトキシ）－5－メチル－4－オキソ－2，3，4，5－テトラヒドロベンゾ [b] [1，4] オキサゼピン－3－イル）－1H－ピラゾール－1－カルボキサミド（2つの段階の間 78％）を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz， CDCl_3 ）： δ 8.22（1H，d， $J=5.2\text{ Hz}$ ）、7.99－7.95（2H，m）、7.88（1H，d， $J=0.8\text{ Hz}$ ）、7.47（1H，s）、7.28－7.22（2H，m）、7.14（1H，dd， $J=8.4，0.8\text{ Hz}$ ）、6.97－6.82（5H，m）、5.13（2H，s）、4.91（1H，dt， $J=10.8，7.6\text{ Hz}$ ）、4.67（1H，dd， $J=9.6，7.6\text{ Hz}$ ）、4.26（1H，dd， $J=11.2，9.6\text{ Hz}$ ）、3.81（2H，s）、3.42（3H，s）。LC-MS： $m/z=520.10$ [M+H] $^+$ 。

10

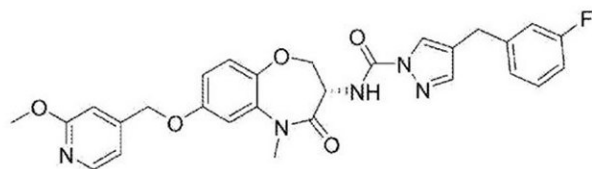
【0570】

実施例 61：（S）－4－（3－フルオロベンジル）－N－（7－（（2－メトキシピリジン－4－イル）メトキシ）－5－メチル－4－オキソ－2，3，4，5－テトラヒドロベンゾ [b] [1，4] オキサゼピン－3－イル）－1H－ピラゾール－1－カルボキサミド

【0571】

【化 9 2】

20



【0572】

段階 A：tert-ブチル（S）－（7－（（2－メトキシピリジン－4－イル）メトキシ）－5－メチル－4－オキソ－2，3，4，5－テトラヒドロベンゾ [b] [1，4] オキサゼピン－3－イル）カーバメート

30

【0573】

標題化合物を中間体 2 および（2－メトキシピリジン－4－イル）メチルメタンスルホネートを用いて実施例 15（段階 A）と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO_2 （ヘキサン：EtOAc＝1：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして tert-ブチル（S）－（7－（（2－メトキシピリジン－4－イル）メトキシ）－5－メチル－4－オキソ－2，3，4，5－テトラヒドロベンゾ [b] [1，4] オキサゼピン－3－イル）カーバメート（80％）を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz， CDCl_3 ） δ 8.18（1H，d， $J=4.8\text{ Hz}$ ）、7.06（1H，d， $J=8.8\text{ Hz}$ ）、6.92（1H，dd， $J=5.2，1.2\text{ Hz}$ ）、6.81（1H，s）、6.78（1H，d， $J=3.2\text{ Hz}$ ）、6.73（1H，dd， $J=9.2，3.2\text{ Hz}$ ）、5.48（1H，d， $J=6.8\text{ Hz}$ ）、5.01（2H，s）、4.65（1H，dt， $J=11.6，7.2\text{ Hz}$ ）、4.53（1H，dd， $J=9.6，7.2\text{ Hz}$ ）、4.10（1H，dd， $J=11.6，9.6\text{ Hz}$ ）、3.96（3H，s）、3.37（3H，s）、1.40（9H，s）。

40

【0574】

段階 B：（S）－3－アミノ－7－（（2－メトキシピリジン－4－イル）メトキシ）－5－メチル－2，3－ジヒドロベンゾ [b] [1，4] オキサゼピン－4（5H）－オンヒドロクロライド

【0575】

表題化合物を tert-ブチル（S）－（7－（（2－メトキシピリジン－4－イル）

50

メトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメートを用いて実施例 15 (段階 B) と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8.36 (1H, d, J = 6.0 Hz)、7.68 (1H, s)、7.60 (1H, d, J = 6.0 Hz)、7.25 - 7.22 (2H, m)、7.03 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz)、5.43 (2H, s)、4.63 (1H, dd, J = 9.6, 7.2 Hz)、4.44 (1H, dd, J = 11.2, 9.6 Hz)、4.35 (1H, dd, J = 11.2, 7.2 Hz)、4.27 (3H, s)、3.45 (3H, s)。

【0576】

段階 C: (S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - (7 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) メトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【0577】

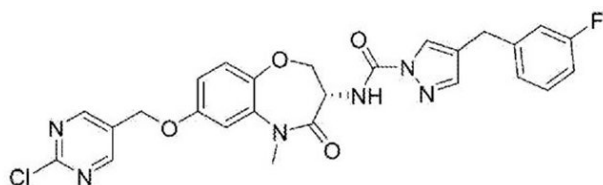
標題化合物を (S) - 3 - アミノ - 7 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) メトキシ) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - オンヒドロクロライドおよび 4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾールヒドロクロライド (中間体 6) を用いて実施例 15 (段階 C) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (ヘキサン: EtOAc = 3:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色フォームとして (S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - (7 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) メトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド (2つの段階の間 60%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (1H, d, J = 4.8 Hz)、8.00 (1H, d, J = 7.6 Hz)、7.88 (1H, d, J = 0.8 Hz)、7.47 (1H, s)、7.24 (1H, td, J = 7.6, 6.0 Hz)、7.11 (1H, d, J = 9.2 Hz)、6.96 - 6.84 (4H, m)、6.82 (2H, d, J = 2.3 Hz)、6.77 (1H, dd, J = 8.8, 3.2 Hz)、5.04 (2H, s)、4.90 (1H, dt, J = 12.0, 7.2 Hz)、4.66 (1H, dd, J = 9.6, 7.2 Hz)、4.26 (1H, dd, J = 10.8, 10.0 Hz)、3.95 (3H, s)、3.80 (2H, s)、3.40 (3H, s)。LC-MS: m/z = 532.1 [M+H]⁺。

【0578】

実施例 62: (S) - N - (7 - ((2 - クロロピリミジン - 5 - イル) メトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【0579】

【化93】



【0580】

段階 A: tert - ブチル - (S) - (7 - ((2 - クロロピリミジン - 5 - イル) メトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カーバメート

【0581】

標題化合物を中間体2および(2-クロロピリミジン-5-イル)メチルメタンスルホネートを用いて実施例15(段階A)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=1:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとしてtert-ブチル-(S)-(7-((2-クロロピリミジン-5-イル)メトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート(80%)を提供した。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.73(2H, s)、7.11(1H, d, J=8.7 Hz)、6.81-6.76(2H, m)、5.47(1H, d, J=7.3 Hz)、5.05(2H, s)、4.69-4.62(1H, m)、4.54(1H, dd, J=9.6, 7.3 Hz)、4.15-4.09(2H, m)、3.39(3H, s)、1.40(9H, s)。

10

【0582】

段階B:(S)-3-アミノ-7-((2-クロロピリミジン-5-イル)メトキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド

【0583】

表題化合物をtert-ブチル-(S)-(7-((2-クロロピリミジン-5-イル)メトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメートを用いて実施例15(段階B)と同様の方法で製造した。真空中で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS:m/z=335.10[M+H]⁺。

20

【0584】

段階C:(S)-N-(7-((2-クロロピリミジン-5-イル)メトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0585】

標題化合物を(S)-3-アミノ-7-((2-クロロピリミジン-5-イル)メトキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド(中間体6)を用いて実施例15(段階C)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(DCM:EtOAc=10:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)-N-(7-((2-クロロピリミジン-5-イル)メトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(2つの段階の間40%)を提供した。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.74(2H, s)、7.98(1H, d, J=7.3 Hz)、7.88(1H, s)、7.47(1H, s)、7.23(1H, d, J=8.2 Hz)、7.17(1H, d, J=9.1 Hz)、7.00-6.81(5H, m)、5.07(2H, s)、4.94-4.88(1H, m)、4.67(1H, dd, J=9.8, 7.5 Hz)、4.27(1H, t, J=10.5 Hz)、3.81(2H, s)、3.43(3H, s)。LC-MS:m/z=537.10[M+H]⁺。

30

40

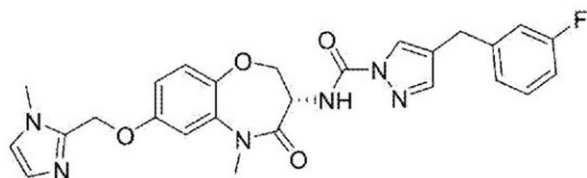
【0586】

実施例63:(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0587】

50

【化 9 4】



【0588】

段階 A : tert-ブチル (S) - (5-メチル-7-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート

10

【0589】

標題化合物を中間体 2 および 2-(クロロメチル)-1-メチル-1H-イミダゾールを用いて実施例 15 (段階 A) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (DCM : MeOH = 20 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として tert-ブチル (S) - (5-メチル-7-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート (61%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.03 (1H, d, J = 8.8 Hz)、7.00 (1H, d, J = 1.2 Hz)、6.90-6.84 (3H, m)、5.47 (1H, d, J = 7.2 Hz)、5.14 (2H, s)、4.68-4.57 (1H, m)、4.50 (1H, dd, J = 9.6, 8.0 Hz)、4.08 (1H, dd, J = 11.2, 9.6 Hz)、3.73 (3H, s)、3.35 (3H, s)、1.38 (9H, s)。

20

【0590】

段階 B : (S) - 3-アミノ-5-メチル-7-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -オンヒドロクロライド

【0591】

表題化合物を tert-ブチル (S) - (5-メチル-7-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメートを用いて実施例 15 (段階 B) と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS : m/z = 303.10 [M+H]⁺。

30

【0592】

段階 C : (S) - 4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0593】

標題化合物を (S) - 3-アミノ-5-メチル-7-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -オンヒドロクロライドおよび 4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体 6) を用いて実施例 15 (段階 C) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (ヘキサン : EtOAc = 1 : 1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして (S) - 4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (2つの段階の間 54%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.97 (1H, d, J = 7.2 Hz)、7.86 (1H, d, J = 1.2 Hz)、7.45 (1H, m)、7.26-7.21 (1H

40

50

, m)、7.09 (1H, d, J=8.0 Hz)、7.00 (1H, d, J=1.6 Hz)、6.95–6.83 (6H, m)、5.16 (2H, s)、4.88 (1H, td, J=10.8, 7.2 Hz)、4.63 (1H, dd, J=10.0, 7.2 Hz)、4.23 (1H, dd, J=11.2, 10.0 Hz)、3.80 (2H, s)、3.74 (3H, s)、3.38 (3H, s)。LC-MS: m/z=505.10 [M+H]⁺

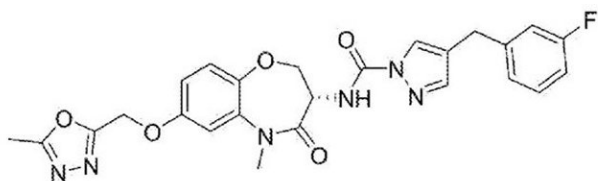
【0594】

実施例64: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

10

【0595】

【化95】



【0596】

段階A: tert-ブチル-(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート

20

【0597】

標題化合物を中間体2および2-(クロロメチル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾールを用いて実施例15と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂ (ヘキサン: EtOAc=2:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体としてtert-ブチル-(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート (66%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.08 (1H, d, J=8.7 Hz)、6.84 (2H, td, J=8.0, 2.7 Hz)、5.47 (1H, d, J=7.3 Hz)、4.67–4.60 (1H, m)、4.52 (1H, dd, J=9.6, 7.3 Hz)、4.11 (1H, dd, J=11.0, 9.6 Hz)、3.38 (3H, s)、2.59 (3H, s)、1.40 (9H, s)。

30

【0598】

段階B: (S)-3-アミノ-5-メチル-7-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド

【0599】

表題化合物をtert-ブチル-(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメートを用いて実施例15 (段階B) と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.50 (3H, s)、7.19 (1H, d, J=8.7 Hz)、7.13 (1H, dd, J=11.4, 3.2 Hz)、6.85 (1H, td, J=9.4, 2.9 Hz)、4.84 (2H, s)、4.52 (1H, dd, J=9.6, 7.8 Hz)、4.37 (1H, t, J=10.5 Hz)、4.23 (1H, s)、3.71 (3H, s)、3.34 (3H, s)。

40

50

【0600】

段階C：(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0601】

標題化合物を(S)-3-アミノ-5-メチル-7-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド(中間体6)を用いて実施例15(段階C)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(DCM:EtOAc=10:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-7-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(2つの段階の間13%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.98(1H, d, J=7.3Hz)、7.88(1H, d, J=0.9Hz)、7.47(1H, s)、7.24-7.22(1H, m)、7.12(1H, d, J=8.7Hz)、7.00-6.85(3H, m)、6.83(1H, d, J=2.7Hz)、6.73(1H, dd, J=8.7, 2.7Hz)、4.93-4.87(1H, m)、4.69-4.67(1H, m)、4.64(2H, s)、4.25(1H, dd, J=11.2, 9.8Hz)、3.83(3H, s)、3.81(2H, s)、3.41(3H, s)。LC-MS:m/z=507.10[M+H]⁺。

10

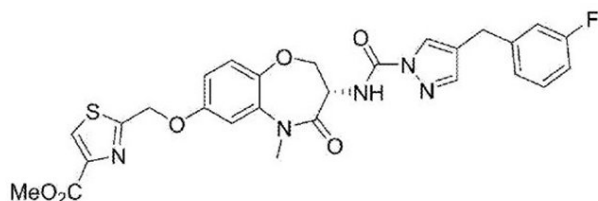
20

【0602】

実施例65：メチル(S)-2-(((3-(4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)メチル)チアゾール-4-カルボキシレート

【0603】

【化96】



30

【0604】

段階A：メチル(S)-2-(((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)メチル)チアゾール-4-カルボキシレート

40

【0605】

標題化合物を中間体2およびメチル2-(クロロメチル)チアゾール-4-カルボキシレートを用いて実施例15(段階A)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=2:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体としてメチル(S)-2-(((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)メチル)チアゾール-4-カルボキシレート(47%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.25(1H, s)、7.07(1H, d, J=8.7Hz)、6.84-6.78(2H, m)、5.47(1H, d

50

、 $J = 7.3 \text{ Hz}$ ）、 5.39 （ 2 H ， s ）、 $4.67 - 4.61$ （ 1 H ， m ）、 4.53 （ 1 H ， dd ， $J = 9.6$ ， 7.3 Hz ）、 $4.16 - 4.08$ （ 1 H ， m ）、 3.98 （ 3 H ， s ）、 3.38 （ 3 H ， s ）、 1.39 （ 9 H ， s ）。

【0606】

段階B：メチル（S）-2-（（（3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロベンゾ[b][1，4]オキサゼピン-7-イル）オキシ）メチル）チアゾール-4-カルボキシレートヒドロクロライド

【0607】

標題化合物をメチル（S）-2-（（（3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロベンゾ[b][1，4]オキサゼピン-7-イル）オキシ）メチル）チアゾール-4-カルボキシレートを用いて実施例15（段階B）と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。 $^1\text{H-NMR}$ （ 400 MHz ， $\text{DMSO-}d_6$ ）： δ 8.62（ 1 H ， s ）、8.40（ 3 H ， s ）、7.30（ 1 H ， d ， $J = 2.7 \text{ Hz}$ ）、7.23（ 1 H ， d ， $J = 8.7 \text{ Hz}$ ）、7.01（ 1 H ， dd ， $J = 8.9$ ， 3.0 Hz ）、5.52（ 2 H ， d ， $J = 2.3 \text{ Hz}$ ）、4.51（ 1 H ， dd ， $J = 9.6$ ， 7.8 Hz ）、4.37（ 1 H ， t ， $J = 10.3 \text{ Hz}$ ）、4.28（ 1 H ， dd ， $J = 11.0$ ， 7.8 Hz ）、3.84（ 3 H ， s ）、3.36（ 3 H ， s ）。

10

【0608】

段階C：メチル（S）-2-（（（3-（4-（3-フルオロベンジル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド）-5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロベンゾ[b][1，4]オキサゼピン-7-イル）オキシ）メチル）チアゾール-4-カルボキシレート

20

【0609】

標題化合物をメチル（S）-2-（（（3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロベンゾ[b][1，4]オキサゼピン-7-イル）オキシ）メチル）チアゾール-4-カルボキシレートヒドロクロライドおよび4-（3-フルオロベンジル）-1H-ピラゾールヒドロクロライド（中間体6）を用いて実施例15（段階C）と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO_2 （ヘキサシラン：EtOAc = 1：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体としてメチル（S）-2-（（（3-（4-（3-フルオロベンジル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド）-5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロベンゾ[b][1，4]オキサゼピン-7-イル）オキシ）メチル）チアゾール-4-カルボキシレート（2つの段階の間46%）を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ （ 400 MHz ， CDCl_3 ）： δ 8.25（ 1 H ， s ）、7.97（ 1 H ， d ， $J = 7.3 \text{ Hz}$ ）、7.87（ 1 H ， d ， $J = 0.9 \text{ Hz}$ ）、7.47（ 1 H ， s ）、7.24-7.22（ 1 H ， m ）、7.14（ 1 H ， d ， $J = 9.1 \text{ Hz}$ ）、6.96-6.83（ 5 H ， m ）、5.42（ 2 H ， s ）、4.92-4.86（ 1 H ， m ）、4.66（ 1 H ， dd ， $J = 9.8$ ， 7.5 Hz ）、4.26（ 1 H ， dd ， $J = 11.2$ ， 9.8 Hz ）、3.98（ 3 H ， s ）、3.81（ 2 H ， s ）、3.41（ 3 H ， s ）。LC-MS： $m/z = 566.00$ [M+H] $^+$ 。

30

40

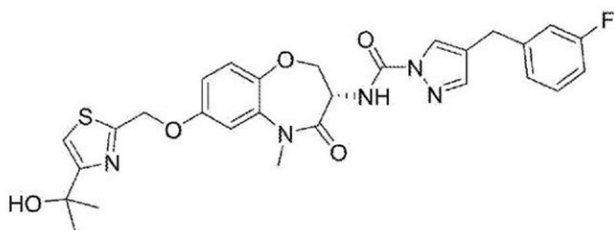
【0610】

実施例66：（S）-4-（3-フルオロベンジル）-N-（7-（（4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）チアゾール-2-イル）メトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロベンゾ[b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0611】

50

【化 9 7】



【0612】

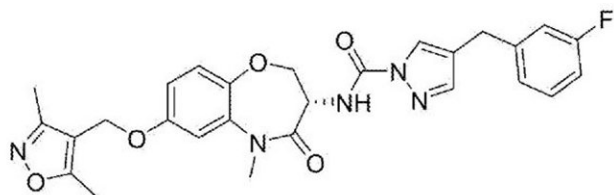
0℃でTHF（0.20mL）中メチル（S）-2-（（（3-（4-（3-フルオロベンジル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサゼピン-7-イル）オキシ）メチル）チアゾール-4-カルボキシレート（実施例65、20.0mg、0.035mmol）の溶液にMeMgCl（THF中3M溶液、58.0μL、0.177mmol）を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。0℃で飽和NH₄Cl水溶液を用いて反応を中止させた後、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSiO₂（ヘキサン：EtOAc=1：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして（S）-4-（3-フルオロベンジル）-N-（7-（（4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）チアゾール-2-イル）メトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド（10.0mg、50%）を提供した。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）：δ 7.98（1H, d, J=7.3Hz）、7.88（1H, d, J=0.9Hz）、7.47（1H, s）、7.24-7.22（1H, m）、7.17（1H, s）、7.13（1H, dd, J=8.0, 1.1Hz）、6.96-6.85（5H, m）、5.34（2H, s）、4.92-4.86（1H, m）、4.66（1H, dd, J=9.6, 7.3Hz）、4.25（1H, dd, J=11.0, 9.6Hz）、3.81（2H, s）、3.41（3H, s）、1.63（6H, s）。LC-MS：m/z=566.20 [M+H]⁺。

【0613】

実施例67：（S）-N-（7-（（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）メトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサゼピン-3-イル）-4-（3-フルオロベンジル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0614】

【化 9 8】



【0615】

段階A：tert-ブチル（S）-（7-（（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）メトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート

【0616】

標題化合物を中間体2および4-（クロロメチル）-3,5-ジメチルイソオキサゾールを用いて実施例15（段階A）と同様の方法で製造した。残渣をSiO₂（ヘキサン：EtOAc=1：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして

tert-ブチル (S) - (7 - ((3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カバメート (59%) を提供した。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.09 (1H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz)、6.76 (2H, dd, J = 11.0, 2.3 Hz)、5.46 (1H, d, J = 7.3 Hz)、4.75 (2H, s)、4.70 - 4.63 (1H, m)、4.53 (1H, dd, J = 9.6, 7.3 Hz)、4.11 (1H, dd, J = 11.2, 9.8 Hz)、3.38 (3H, s)、2.43 (3H, s)、2.31 (3H, s)、1.40 (9H, s)。

【0617】

段階 B : (S) - 3 - アミノ - 7 - ((3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - オンヒドロクロライド

【0618】

表題化合物を tert-ブチル (S) - (7 - ((3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) カバメートを用いて実施例 15 (段階 B) と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : δ 8.41 (3H, s)、7.22 - 7.20 (2H, m)、6.95 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz)、4.95 (2H, s)、3.36 (3H, s)、2.41 (3H, s)、2.23 (3H, s)。

【0619】

段階 C : (S) - N - (7 - ((3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【0620】

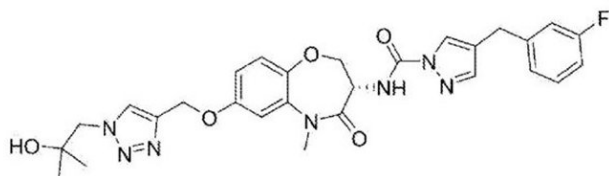
標題化合物を (S) - 3 - アミノ - 7 - ((3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - オンヒドロクロライドおよび 4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾールヒドロクロライド (中間体 6) を用いて実施例 15 (段階 C) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (DCM : EtOAc = 15 : 1) 上でカラムクロマトグラフィにより精製し、白色フォームとして (S) - N - (7 - ((3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド (2つの段階の間 18%) を提供した。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.97 (1H, d, J = 7.6 Hz)、7.88 (1H, d, J = 0.8 Hz)、7.47 (1H, s)、7.25 - 7.23 (1H, m)、7.15 (1H, d, J = 8.4 Hz)、7.00 - 6.78 (5H, m)、4.95 - 4.89 (1H, m)、4.78 (2H, s)、4.66 (1H, dd, J = 9.8, 7.4 Hz)、4.27 (1H, dd, J = 11.2, 10 Hz)、3.81 (2H, s)、3.42 (3H, s)、2.43 (3H, s)、2.32 (3H, s)。LC - MS : m/z = 520.10 [M + H]⁺。

【0621】

実施例 68 : (S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - N - (7 - ((1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) メトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド

【0622】

【化 9 9】



【0623】

段階A：tert-ブチル（S）-（5-メチル-4-オキソ-7-（プロプ-2-イン-1-イルオキシ）-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート

10

【0624】

CH₃CN（8.0mL）中tert-ブチル（S）-（7-ヒドロキシ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート（中間体2、250mg、0.811mmol）、プロパルギルプロマイド（73.0μL、0.973mmol）とCs₂CO₃（528mg、1.62mmol）の混合物を室温で2時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSiO₂（ヘキサン：EtOAc=2：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとしてtert-ブチル（S）-（5-メチル-4-オキソ-7-（プロプ-2-イン-1-イルオキシ）-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート（230mg、80%）を提供した。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）：δ 7.08（1H, dd, J=7.2, 2.0Hz）、6.81（1H, s）、6.80（1H, t, J=4.2Hz）、5.48（1H, d, J=7.6Hz）、4.68（2H, d, J=2.0Hz）、4.67-4.62（1H, m）、4.54（1H, dd, J=9.6, 7.6Hz, 1H）、4.11（1H, dd, J=11.2, 9.6Hz）、3.38（3H, s）、2.55（1H, t, J=2.6Hz）、1.40（9H, s）。

20

【0625】

段階B：tert-ブチル（S）-（7-（（1-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）メトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート

30

【0626】

DCM（6.0mL）中tert-ブチル（S）-（5-メチル-4-オキソ-7-（プロプ-2-イン-1-イルオキシ）-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート（200mg、0.577mmol）、1-アジド-2-メチルプロパン-2-オール（80.0mg、0.693mmol）、CuI（2.20mg、0.012mmol）とDIPEA（0.100mL、0.577mmol）の混合物を室温で1時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSiO₂（DCM：MeOH=20：1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとしてtert-ブチル（S）-（7-（（1-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）メトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート（130mg、49%）を提供した。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）：δ 7.64（1H, s）、7.02（1H, d, J=8.0Hz）、6.80-6.78（2H, m）、5.47（1H, d, J=8.0Hz）、5.28（2H, d, J=4.4Hz）、4.59-4.53（1H, m）、4.45（1H, dd, J=9.6, 8.0Hz）、4.30（2H, s）、

40

50

4.08 (1H, dd, $J=11.4, 9.8$ Hz)、3.36 (3H, s)、1.40 (9H, s)、1.20 (3H, s)、1.14 (3H, s)。

【0627】

段階C: (S)-3-アミノ-7-((1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド

【0628】

0℃でDCM(2.8mL)中tert-ブチル(S)-7-((1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート(130mg、0.82mmol)の溶液にHCl(ジオキサン中4M溶液、0.700mL、2.82mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌し、真空中で濃縮し、白色フォームとして(S)-3-アミノ-7-((1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド(90.0mg、80%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.48 (3H, s)、8.11 (1H, s)、7.21 (2H, dd, $J=12.2, 5.8$ Hz)、6.99 (1H, dd, $J=9.0, 2.6$ Hz)、5.18 (2H, d, $J=2.0$ Hz)、4.52 (1H, t, $J=8.6$ Hz)、4.37 (1H, t, $J=10.4$ Hz)、4.29 (2H, s)、4.27-4.20 (1H, m)、3.35 (3H, s)、1.07 (6H, s)。

10

20

【0629】

段階D: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0630】

0℃でDCE(2.0mL)中(S)-3-アミノ-7-((1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド(90.0mg、0.226mmol)の溶液にCDI(55.0mg、0.339mmol)に続いてTEA(79.0μL、0.566mmol)を加えた。混合物を2時間0℃で攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。

30

【0631】

0℃でDCE(2.0mL)中の残渣の溶液に4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド(中間体6、52.9mg、0.249mmol)およびTEA(79.0μL、0.566mmol)を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=1:2)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(45.0mg、35%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.98 (1H, d, $J=7.2$ Hz)、7.87 (1H, d, $J=0.8$ Hz)、7.72 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.25-7.22 (1H, m)、7.10 (1H, q, $J=3.1$ Hz)、7.00-6.84 (5H, m)、5.26 (2H, s)、4.89-4

40

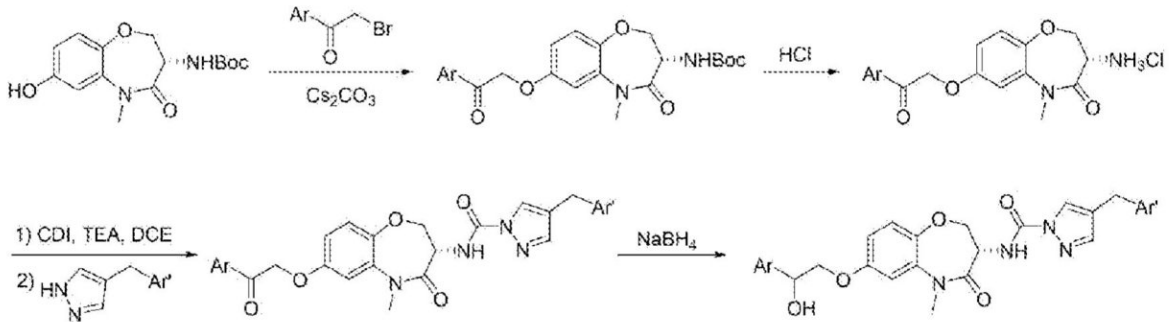
50

． 8 3 (1 H, m)、4. 6 2 (1 H, dd, J = 9. 8, 7. 6 Hz)、4. 3 3 (2 H, s)、4. 2 4 (1 H, dd, J = 11. 0, 9. 8 Hz)、3. 8 1 (2 H, s)、3. 4 0 (3 H, s)、1. 2 1 (6 H, d, J = 3. 2 Hz)。LC-MS: m/z = 564. 20 [M + H]⁺。

ヒドロキシエーテル類似体に対する一般的な合成反応式

【0632】

【化100】



10

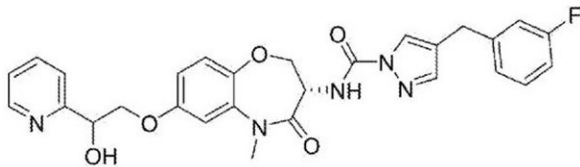
【0633】

実施例69: 4-(3-フルオロベンジル)-N-((3S)-7-(2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

20

【0634】

【化101】



30

【0635】

段階A: tert-ブチル(S)-(5-メチル-4-オキソ-7-(2-オキソ-2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート

【0636】

室温でMeCN(2.2 mL)中tert-ブチル(S)-(7-ヒドロキシ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート(中間体2、200 mg、0.649 mmol)および2-プロモ-1-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オンヒドロブromaid(273 mg、0.973 mmol)の溶液にCs₂CO₃(0.528 mg、1.62 mmol)を添加した。反応混合物を60℃で3時間攪拌し、室温まで冷却した。水を用いて反応を中止した後、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=2:1~1:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体としてtert-ブチル(S)-(5-メチル-4-オキソ-7-(2-オキソ-2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート(242 mg、87%)を提供した。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.03(1 H, d, J = 8.8 Hz)、6.75-6.70(2 H, m)、5.46(1 H, d, J = 7.2 Hz)、4.67-4.60(1 H, m)、4

40

50

・ 5.1 (1H, dd, $J=9.6, 7.2$ Hz)、4.10–4.00 (3H, m)、3.36 (3H, s)、2.77–2.67 (2H, m)、2.37 (6H, s)、1.38 (9H, s)。

【0637】

段階B：(S)–3–アミノ–5–メチル–7–(2–オキソ–2–(ピリジン–2–イル)エトキシ)–2,3–ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン–4(5H)–オンジヒドロクロライド

【0638】

0℃でDCM(2.8mL)中tert–ブチル(S)–(5–メチル–4–オキソ–7–(2–オキソ–2–(ピリジン–2–イル)エトキシ)–2,3,4,5–テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン–3–イル)カーバメート(242mg、0.566mmol)の溶液にHCl(ジオキサン中4M、0.708mL、2.83mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮し、黄色固体として(S)–3–アミノ–5–メチル–7–(2–オキソ–2–(ピリジン–2–イル)エトキシ)–2,3–ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン–4(5H)–オンジヒドロクロライドを提供し、これをさらに精製することなく次の段階で使用した。LC–MS： $m/z=280.1$ [M+H]⁺。

10

【0639】

段階C：(S)–4–(3–フルオロベンジル)–N–(5–メチル–4–オキソ–7–(2–オキソ–2–(ピリジン–2–イル)エトキシ)–2,3,4,5–テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン–3–イル)–1H–ピラゾール–1–カルボキサミド

20

【0640】

0℃でDCE(2.9mL)中(S)–3–アミノ–5–メチル–7–(2–オキソ–2–(ピリジン–2–イル)エトキシ)–2,3–ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン–4(5H)–オンジヒドロクロライド(230mg、0.575mmol)の溶液にCDI(107mg、0.661mmol)に続いてTEA(0.200mL、1.44mmol)を加えた。混合物を1時間0℃で攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をDCMで抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。

30

【0641】

0℃でDCE(2.9mL)中の残渣の溶液に4–(3–フルオロベンジル)–1H–ピラゾールヒドロクロライド(中間体6、134mg、0.632mmol)に続いてTEA(0.200mL、1.44mmol)を加えた。反応混合物を40℃で2時間攪拌し、室温まで冷却した。水を用いて反応を中止した後、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSiO₂(ヘキサン：EtOAc=4：1～2：1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として(S)–4–(3–フルオロベンジル)–N–(5–メチル–4–オキソ–7–(2–オキソ–2–(ピリジン–2–イル)エトキシ)–2,3,4,5–テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン–3–イル)–1H–ピラゾール–1–カルボキサミド(215mg、2つの段階の間71%)を提供した。¹H–NMR(400MHz, CDCl₃)：δ7.97(1H, d, $J=7.2$ Hz)、7.86(1H, s)、7.45(1H, s)、7.29–7.21(1H, m)、7.09(1H, d, $J=8.8$ Hz)、6.98–8.84(3H, m)、6.78–6.74(2H, m)、4.92–4.85(1H, m)、4.65(1H, dd, $J=9.6, 7.6$ Hz)、4.23(1H, dd, $J=10.8, 10.0$ Hz)、4.05(2H, t, $J=5.8$ Hz)、3.80(2H, s)、3.39(3H, s)、2.79–2.69(2H, m)、2.35(6H, s)。LC–MS： $m/z=482.1$ [M+H]⁺。

40

【0642】

50

段階D：4-（3-フルオロベンジル）-N-（（3S）-7-（2-ヒドロキシ-2-（ピリジン-2-イル）エトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロベンゾ[b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0643】

0℃でMeOH（0.15mL）中（S）-4-（3-フルオロベンジル）-N-（5-メチル-4-オキソ-7-（2-オキソ-2-（ピリジン-2-イル）エトキシ）-2，3，4，5-テトラヒドロベンゾ[b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド（16.0mg、0.0300mmol）の溶液にNaBH₄（1.14mg、0.0300mmol）を加えた。反応混合物を30分間0℃で攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をSiO₂（ヘキサン：EtOAc=1：1～1：3）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして4-（3-フルオロベンジル）-N-（（3S）-7-（2-ヒドロキシ-2-（ピリジン-4-イル）エトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロベンゾ[b][1，4]オキサゼピン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド（16mg、100%）を提供した。¹H-NMR（400MHz，CDCl₃）：δ8.60（1H，d，J=4.4Hz）、7.97（1H，d，J=6.8Hz）、7.87（1H，s）、7.77-7.73（1H，m）、7.52-7.46（2H，m）、7.29-7.22（2H，m）、7.09（1H，dd，J=8.8，2.4Hz）、7.00-6.85（3H，m）、6.80-6.76（2H，m）、5.13（1H，t，J=4.2Hz）、4.91-4.84（1H，m）、4.65（1H，dd，J=7.2，9.6Hz）、4.26-4.19（3H，m）、3.801（2H，s）、3.41（3H，d，J=2.4Hz）。LC-MS：m/z=532.10[M+H]⁺。

10

20

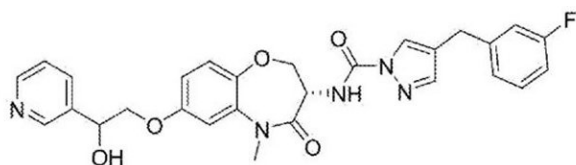
【0644】

実施例70：4-（3-フルオロベンジル）-N-（（3S）-7-（2-ヒドロキシ-2-（ピリジン-3-イル）エトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロベンゾ[b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

30

【0645】

【化102】



【0646】

段階A：tert-ブチル（S）-（5-メチル-4-オキソ-7-（2-オキソ-2-（ピリジン-3-イル）エトキシ）-2，3，4，5-テトラヒドロベンゾ[b][1，4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート

40

【0647】

室温でMeCN（6.5mL）中tert-ブチル（S）-（7-ヒドロキシ-5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロベンゾ[b][1，4]オキサゼピン-3-イル）カーバメート（中間体2、200mg、0.649mmol）およびCs₂CO₃（0.528mg、1.62mmol）の溶液に2-プロモ-1-（ピリジン-3-イル）エタン-1-オンヒドロプロマイド（364mg、1.30mmol）を分けて添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し

50

、濾過し、真空で濃縮した。残渣を SiO_2 （ヘキサン： EtOAc = 2 : 1 ~ 1 : 1）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として *tert*-ブチル（*S*）-（5-メチル-4-オキソ-7-（2-オキソ-2-（ピリジン-3-イル）エトキシ）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル）カーバメート（125 mg、45%）を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ）： δ 9.22（1H, dd, J = 2.8, 1.2 Hz）、8.83（1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz）、8.28（1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz）、7.49-7.46（1H, m）、7.05（1H, d, J = 8.8 Hz）、6.81（1H, d, J = 3.2 Hz）、6.72（1H, dd, J = 8.4, 3.2 Hz）、5.46（1H, d, J = 6.8 Hz）、5.21（2H, s）、4.66-4.59（1H, m）、4.51（1H, dd, J = 9.6, 3.2 Hz）、4.13-4.06（1H, m）、3.36（3H, s）、1.38（9H, s）。

10

【0648】

段階B：（*S*）-3-アミノ-5-メチル-7-（2-オキソ-2-（ピリジン-3-イル）エトキシ）-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4（5H）-オンジヒドロクロライド

【0649】

表題化合物を *tert*-ブチル（*S*）-（5-メチル-4-オキソ-7-（2-オキソ-2-（ピリジン-3-イル）エトキシ）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル）カーバメートを用いて実施例69（段階B）と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS： m/z = 328.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

20

【0650】

段階C：（*S*）-4-（3-フルオロベンジル）-N-（5-メチル-4-オキソ-7-（2-オキソ-2-（ピリジン-3-イル）エトキシ）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド（1300-164）

【0651】

標題化合物を（*S*）-3-アミノ-5-メチル-7-（2-オキソ-2-（ピリジン-3-イル）エトキシ）-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-4（5H）-オンジヒドロクロライドおよび4-（3-フルオロベンジル）-1H-ピラゾールヒドロクロライド（中間体6）を用いて実施例69（段階C）と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO_2 （ヘキサン： EtOAc = 1 : 4）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして（*S*）-4-（3-フルオロベンジル）-N-（5-メチル-4-オキソ-7-（2-オキソ-2-（ピリジン-3-イル）エトキシ）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド（2つの段階の間77%）を提供した。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ）： δ 9.24（1H, dd, J = 2.0, 1.2 Hz）、8.85（1H, dd, J = 4.4, 2.0 Hz）、8.30（1H, dt, J = 8.4, 1.6 Hz）、7.98（1H, d, J = 7.2 Hz）、7.87（1H, s）、7.49（1H, td, J = 8.4, 0.8 Hz）、7.47（1H, s）、7.27-7.22（1H, m）、7.12（1H, d, J = 7.2 Hz）、6.96-6.90（2H, m）、6.89-6.84（2H, m）、6.76（1H, dd, J = 8.4, 3.2 Hz）、5.25（2H, s）、4.92-4.86（1H, m）、4.66（1H, dd, J = 9.6, 7.2 Hz）、4.25（1H, dd, J = 10.8, 9.6 Hz）、3.81（2H, s）、3.41（3H, s）。LC-MS： m/z = 530.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

30

40

【0652】

段階D：4-（3-フルオロベンジル）-N-（（3*S*）-7-（2-ヒドロキシ-2-（ピリジン-3-イル）エトキシ）-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テト

50

ラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0653】

表題化合物を (S) -4-(3-フルオロベンジル) -N-(5-メチル-4-オキソ-7-(2-オキソ-2-(ピリジン-3-イル) エトキシ) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミドを用いて実施例 69 (段階 D) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (EtOAc のみ) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして 4-(3-フルオロベンジル) -N-((3S) -7-(2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イル) エトキシ) -5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (80%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (1H, d, J=2.4 Hz)、8.61 (1H, dd, J=4.4, 0.8 Hz)、7.97 (1H, d, J=7.6 Hz)、7.88 (1H, d, J=1.2 Hz)、7.83 (1H, dt, J=8.0, 2.0 Hz)、7.47 (1H, s)、7.36 (1H, dd, J=8.0, 4.8 Hz)、7.28-7.22 (1H, m)、7.13-7.11 (1H, m)、6.96-6.85 (3H, m)、6.79-6.75 (2H, m)、5.20 (1H, dd, J=8.4, 3.2 Hz)、4.90 (1H, dt, J=10.8, 7.6 Hz)、4.66 (1H, dd, J=10.0, 8.0 Hz)、4.25 (1H, dd, J=10.8, 10.0 Hz)、4.15-4.11 (2H, m)、3.81 (2H, s)、3.41 (3H, s)。LC-MS: m/z = 532.1 [M+H]⁺。

10

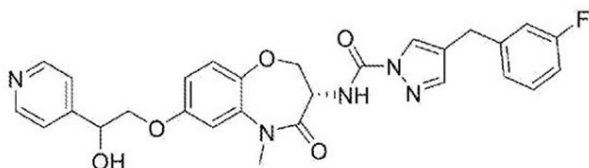
20

【0654】

実施例 71: 4-(3-フルオロベンジル) -N-((3S) -7-(2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-4-イル) エトキシ) -5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0655】

【化103】



30

【0656】

段階 A: tert-ブチル (S) - (5-メチル-4-オキソ-7-(2-オキソ-2-(ピリジン-4-イル) エトキシ) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート (4)

【0657】

標題化合物を中間体 2 および 2-ブロモ-1-(ピリジン-4-イル) エタン-1-オンヒドロプロマイドを用いて実施例 70 (段階 A) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (ヘキサン: EtOAc = 1:1 ~ 1:3) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として tert-ブチル (S) - (5-メチル-4-オキソ-7-(2-オキソ-2-(ピリジン-4-イル) エトキシ) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カーバメート (40%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.87 (2H, dd, J=4.4, 1.6 Hz)、7.77 (2H, dd, J=4.4, 1.6 Hz)、7.06 (1H, d, J=8.8 Hz)、6.82 (1H, d, J=2.8 Hz)、6.70 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz)、5.47 (1H, d, J=7.2 Hz)、5.21 (2H, s)、4.67-4.60 (1H, m)、4.51 (1H, dd, J=9.6, 7.2 Hz)

40

50

)、4.10-4.00 (1H, m)、3.37 (3H, s)、1.39 (9H, s)。
【0658】

段階B: (S)-3-アミノ-5-メチル-7-(2-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)エトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンジヒドロクロライド

【0659】

表題化合物をtert-ブチル(S)-(5-メチル-4-オキソ-7-(2-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)エトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメートを用いて実施例69(段階B)と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。LC-MS: m/z = 328.0 [M+H]⁺。

10

【0660】

段階C: (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-7-(2-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)エトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0661】

標題化合物を(S)-3-アミノ-5-メチル-7-(2-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)エトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンジヒドロクロライドおよび4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド(中間体6)を用いて実施例69(段階C)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン: EtOAc = 1:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとしてメチル(S)-2-((3-(4-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-イル)オキシ)メチル)チアゾール-4-カルボキシレート(2つの段階の間70%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.87(2H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz)、7.96(1H, d, J = 7.2 Hz)、7.86(1H, d, J = 0.8 Hz)、7.77(2H, dd, J = 4.4, 0.8 Hz)、7.46(1H, s)、7.26-7.21(1H, m)、7.12(1H, d, J = 8.8 Hz)、6.98-6.84(4H, m)、6.75(1H, dd, J = 8.8, 3.2 Hz)、5.24(2H, s)、4.92-4.85(1H, m)、4.65(1H, dd, J = 9.6, 7.6 Hz)、4.25(1H, dd, J = 10.0, 9.6 Hz)、3.80(2H, s)、3.39(3H, s)。LC-MS: m/z = 530.1 [M+H]⁺。

20

30

【0662】

段階D: 4-(3-フルオロベンジル)-N-((3S)-7-(2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-4-イル)エトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0663】

表題化合物を(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-7-(2-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)エトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミドを用いて実施例69(段階D)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン: EtOAc = 1:1~1:3)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして4-(3-フルオロベンジル)-N-((3S)-7-(2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-4-イル)エトキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(100%)を提供した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.65(2H, d, J = 5.6 Hz)、7.97(1H, d, J = 7.6

40

50

H z)、7.87 (1H, d, J=1.2 Hz)、7.47 (1H, s)、7.40-7.41 (2H, m)、7.28-7.22 (1H, m)、7.13-7.11 (1H, m)、6.96-6.85 (3H, m)、6.79-6.74 (2H, m)、5.15 (1H, dd, J=8.0, 3.2 Hz)、4.92-4.86 (1H, m) 4.65 (1H, dd, J=9.6, 7.2 Hz)、4.25 (1H, dd, J=11.2, 9.6 Hz)、4.16-4.09 (1H, m)、4.01 (1H, dd, J=8.4, 9.6 Hz)、3.80 (2H, s)、3.41 (3H, s)。LC-MS: m/z = 532.10 [M+H]⁺。

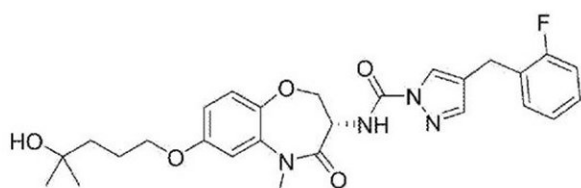
【0664】

実施例72: (S)-4-(2-フルオロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

10

【0665】

【化104】



20

【0666】

段階A: (S)-4-(2-フルオロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0667】

0℃でDCE (1.5 mL) 中 (S)-3-アミノ-7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4 (5H)-オンヒドロクロライド (実施例22で段階B、50.0 mg、0.147 mmol) の溶液にCDI (36.0 mg、0.240 mmol) に続いてTEA (0.0500 mL、0.367 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物をDCMで抽出し、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。

30

【0668】

0℃でDCE (1.5 mL) 中の残渣の溶液に4-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体5、34.0 mg、0.161 mmol) に続いてTEA (0.0500 mL、0.367 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2.5時間攪拌し、0℃まで冷却した。水を用いて反応を中止した後、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をSiO₂ (DCM: EtOAc = 10:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして (S)-4-(2-フルオロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (18.0 mg、24%) を提供した。

40

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (1H, d, J=7.3 Hz)、7.89 (1H, s)、7.51 (1H, s)、7.24-7.11 (3H, m)、7.08-7.00 (2H, m)、6.83 (2H, dd, J=7.1, 2.5 Hz)、4.93-4.87 (1H, m)、4.71 (2H, d, J=2.3 Hz)、4.68-4.64 (1H, m)、4.25 (1H, dd, J=11.2, 9.8 Hz)、3.83 (

50

2 H, s)、3.42 (3 H, s)、1.53 (6 H, s)。

【0669】

段階B：(S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0670】

EtOAc (0.30 mL) 中 (S)-4-(2-フルオロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (15.0 mg、0.0300 mmol) および Pd/C (10 重量%、0.400 mg、2.96 μ mol) の懸濁液を室温で H₂ 大気 (1 atm) 下で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、白色フォームとして (S)-4-(3-フルオロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (15.0 mg、99%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (1 H, d, J = 7.3 Hz)、7.89 (1 H, s)、7.50 (1 H, s)、7.24–7.13 (2 H, m)、7.11–7.01 (3 H, m)、6.75 (2 H, dd, J = 7.1, 2.5 Hz)、4.92–4.86 (1 H, m)、4.65 (1 H, dd, J = 9.8, 7.5 Hz)、4.23 (1 H, dd, J = 11.2, 9.8 Hz)、3.98 (2 H, t, J = 6.2 Hz)、3.83 (2 H, s)、3.41 (3 H, s)、1.94–1.87 (2 H, m)、1.68–1.64 (2 H, m)、1.28 (6 H, s)。LC-MS: m/z = 511.10 [M+H]⁺。

10

20

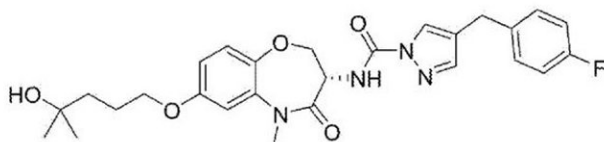
【0671】

実施例 73：(S)-4-(4-フルオロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

30

【0672】

【化105】



【0673】

表題化合物を2つの段階で (S)-3-アミノ-7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド (実施例 22 で段階 B) および 4-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体 7) を使用して実施例 72 と同様の方法で製造した (8.5%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (1 H, d, J = 7.3 Hz)、7.85 (1 H, s)、7.38 (1 H, s)、7.18–7.09 (3 H, m)、7.00–6.98 (2 H, m)、6.76–6.73 (2 H, m)、4.93–4.86 (1 H, m)、4.65 (1 H, dd, J = 9.6, 7.3 Hz)、4.24 (1 H, dd, J = 11.2, 9.8 Hz)、3.98 (2 H, t, J = 6.4 Hz)、3.84 (2 H, s)、3.41 (3 H, s)、1.94–1.87 (2 H, m)、1.68–1.64 (2 H, m)、1.28 (6 H, s)。LC-MS: m/z = 511.20 [M+H]⁺。

40

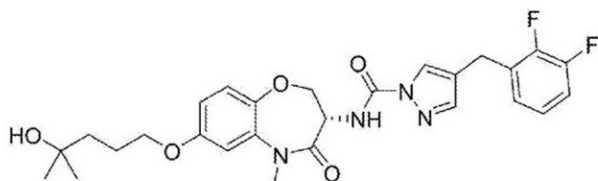
50

【0674】

実施例74：(S)-4-(2,3-ジフルオロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0675】

【化106】



10

【0676】

表題化合物を2つの段階で(S)-3-アミノ-7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペント-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサゼピン-4(5*H*)-オンヒドロクロライド(実施例22で段階B)および4-(2,3-ジフルオロベンジル)-1*H*-ピラゾールヒドロクロライド(中間体8)を用いて実施例72と同様の方法で製造した(21%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.97(1H, d, J=7.2Hz)、7.90(1H, s)、7.50(1H, s)、7.11-6.96(3H, m)、6.91-6.88(1H, m)、6.76-6.74(2H, m)、4.89(1H, dt, J=10.9, 7.5Hz)、4.65(1H, dd, J=9.6, 7.6Hz)、4.23(1H, dd, J=11.4, 9.8Hz)、3.98(2H, t, J=6.4Hz)、3.85(2H, s)、3.41(3H, s)、1.94-1.86(2H, m)、1.68-1.63(2H, m)、1.28(6H, s)。LC-MS: m/z=529.2 [M+H]⁺。

20

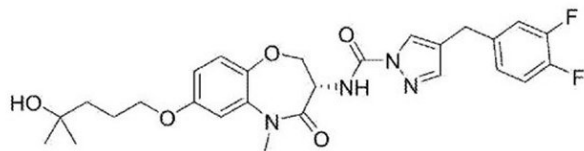
【0677】

実施例75：(S)-4-(3,4-ジフルオロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキサミド

30

【0678】

【化107】



【0679】

表題化合物を2つの段階で(S)-3-アミノ-7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペント-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサゼピン-4(5*H*)-オンヒドロクロライド(実施例22で段階B)および4-(3,4-ジフルオロベンジル)-1*H*-ピラゾールヒドロクロライド(中間体9)を用いて実施例72と同様の方法で製造した(8%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.98δ(1H, d, J=7.2Hz)、7.87(1H, s)、7.45(1H, s)、7.11-7.04(2H, m)、6.98-6.93(1H, m)、6.89-6.86(1H, m)、6.76-6.74(2H, m)、4.89(1H, dt, J=11.1, 7.5Hz)、4.65(1H, dd, J=9.8, 7.4Hz)、4.24(1H, dd, J=11.0, 10.2Hz)、3.98(2H, t, J=

40

50

6.4 Hz)、3.77 (2H, s)、3.41 (3H, s)、1.94-1.86 (2H, m)、1.68-1.63 (2H, m)、1.28 (6H, s)。LC-MS: $m/z = 529.2 [M+H]^+$ 。

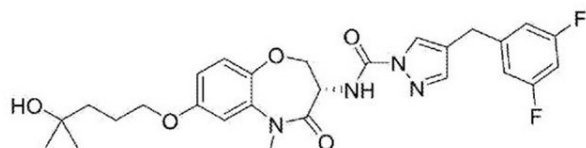
【0680】

実施例76: (S)-4-(3,5-ジフルオロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*] [1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0681】

【化108】

10



【0682】

表題化合物を2つの段階で (S)-3-アミノ-7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*] [1,4]オキサゼピン-4 (5H)-オンヒドロクロライド (実施例22で段階B) および 4-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体10) を用いて実施例72と同様の方法で製造した (2%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.99 (1H, d, $J=7.2$ Hz)、7.90 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.12-7.09 (1H, m)、6.76-6.63 (5H, m)、4.90 (1H, dt, $J=11.2, 7.5$ Hz)、4.66 (1H, dd, $J=9.8, 7.4$ Hz)、4.25 (1H, dd, $J=11.0, 10.2$ Hz)、3.98 (2H, t, $J=6.4$ Hz)、3.79 (2H, s)、3.41 (3H, s)、1.94-1.87 (2H, m)、1.68-1.64 (2H, m)、1.28 (6H, s)。LC-MS: $m/z = 529.2 [M+H]^+$ 。

20

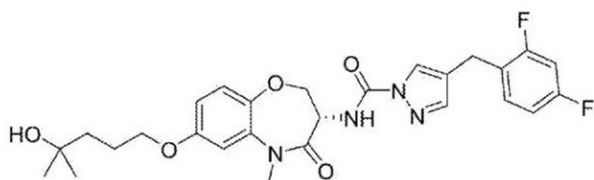
【0683】

30

実施例77: (S)-4-(2,4-ジフルオロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*] [1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0684】

【化109】



40

【0685】

表題化合物を2つの段階で (S)-3-アミノ-7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*] [1,4]オキサゼピン-4 (5H)-オンヒドロクロライド (実施例22で段階B) および 4-(2,4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体11) を用いて実施例72と同様の方法で製造した (1%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.97 (1H, d, $J=7.3$ Hz)、7.88 (1H, s)、7.48 (1H, s)、7.13-7.08 (3H, m)、6.82-6.74 (3H, m)

50

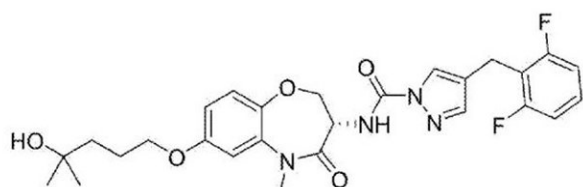
)、4.92-4.86 (1H, m)、4.65 (1H, dd, J=9.8, 7.5 Hz)、4.23 (1H, t, J=10.5 Hz)、3.98 (2H, t, J=6.4 Hz)、3.79 (2H, s)、3.41 (3H, s)、1.94-1.88 (2H, m)、1.68-1.62 (2H, m)、1.28 (6H, s)。LC-MS: m/z = 529.2 [M+H]⁺。

【0686】

実施例78: (S)-4-(2,6-ジフルオロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0687】

【化110】



【0688】

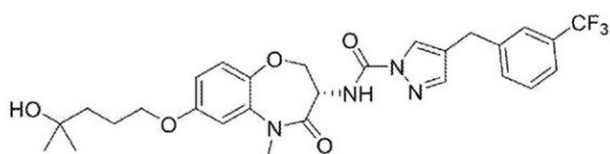
表題化合物を2つの段階で (S)-3-アミノ-7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド (実施例22で段階B) および 4-(2,6-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体12) を用いて実施例72と同様の方法で製造した (2%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (1H, d, J=7.3 Hz)、7.91 (1H, s)、7.53 (1H, s)、7.21-7.14 (1H, m)、7.12-7.09 (1H, m)、6.89-6.86 (2H, m)、6.75 (2H, dd, J=7.8, 2.3 Hz)、4.91-4.85 (1H, m)、4.64 (1H, dd, J=9.6, 7.3 Hz)、4.22 (1H, dd, J=11.0, 10.1 Hz)、3.98 (2H, t, J=6.2 Hz)、3.83 (2H, s)、3.41 (3H, s)、1.94-1.87 (2H, m)、1.68-1.64 (2H, m)、1.28 (6H, s)。LC-MS: m/z = 529.2 [M+H]⁺。

【0689】

実施例79: (S)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0690】

【化111】



【0691】

表題化合物を2つの段階で (S)-3-アミノ-7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド (実施例22で段階B) および 4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体13) を用いて実施例72と同様の方法で製造した (1%)。¹H-NMR (40

10

20

30

40

50

0 MHz, CDCl₃) : δ 7.97 (1H, d, J = 7.2 Hz)、7.87 (1H, s)、7.48–7.33 (5H, m)、7.09–7.07 (1H, m)、6.75–6.72 (2H, m)、4.92–4.85 (1H, m)、4.64 (1H, dd, J = 10.0, 7.6 Hz)、4.23 (1H, dd, J = 11.0, 10.2 Hz)、3.97 (2H, t, J = 6.4 Hz)、3.86 (2H, s)、3.40 (3H, s)、1.93–1.85 (2H, m)、1.66–1.62 (2H, m)、1.26 (6H, s)。LC-MS : m/z = 560.57 [M+H]⁺。

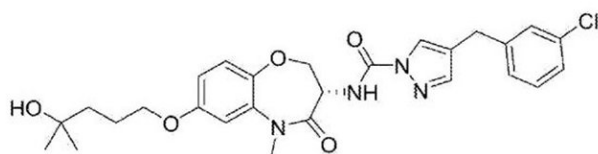
【0692】

実施例80 : (S)-4-(3-クロロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

10

【0693】

【化112】



【0694】

段階A : (S)-3-アミノ-7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド

20

【0695】

EtOAc (1.2 mL) および MeOH (0.10 mL) 中 (S)-3-アミノ-7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド (実施例22で段階B、40.0 mg、0.117 mmol) と Pd/C (10重量%、6.25 mg、5.87 μmol) と TEA (16.0 μL、0.117 mmol) の懸濁液を、H₂ 大気 (1 atm) 下で10分間室温で攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、EtOAcで洗浄し、真空で濃縮して無色油として (S)-3-アミノ-7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド (36.0 mg、99%) を提供し、これをさらに精製することなく次の段階で使用した。LC-MS : m/z = 309.1 [M+H]⁺。

30

【0696】

段階B : (S)-4-(3-クロロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

40

【0697】

標題化合物を (S)-3-アミノ-7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライドおよび 4-(3-クロロベンジル)-1H-ピラゾールヒドロクロライド (中間体14) を用いて実施例72 (段階A) と同様の方法で製造した。LC-MS : m/z = 527.1 [M+H]⁺。

【0698】

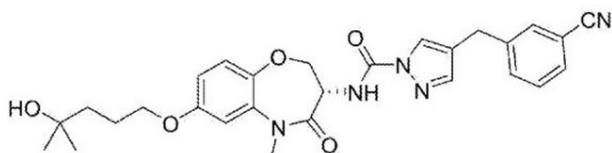
実施例81 : (S)-4-(3-クロロベンジル)-N-(7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)オキシ)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

50

サミド

【0699】

【化113】



【0700】

表題化合物を2つの段階で (S)-3-アミノ-7-((4-ヒドロキシ-4-メチルペント-2-イン-1-イル)オキシ)-5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド (実施例22で段階B) および 3-((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゾニトリルヒドロクロライド (中間体15) を用いて実施例80と同様の方法で製造した (1%)。LC-MS: $m/z = 517.87 [M+H]^+$ 。

10

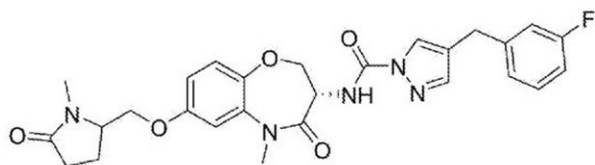
【0701】

実施例82: 4-(3-フルオロベンジル)-N-((3S)-5-メチル-7-((1-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

20

【0702】

【化114】



【0703】

段階A: tert-ブチル((3S)-5-メチル-4-オキソ-7-((5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート

30

【0704】

標題化合物を中間体2および(5-オキソピロリジン-2-イル)メチルメタンスルホネートを用いて実施例15(段階A)と同様の方法で製造した。粗質生成物をSiO₂(ヘキサン:EtOAc=2:1)上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとしてtert-ブチル((3S)-5-メチル-4-オキソ-7-((5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート(60%)を提供した。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.06 (1H, d, J=8.7 Hz)、6.71-6.67 (2H, m)、5.87 (1H, d, J=5.0 Hz)、5.47 (1H, d, J=7.3 Hz)、4.67-4.61 (1H, m)、4.52 (1H, dd, J=9.6, 7.8 Hz)、4.13-4.05 (2H, m)、3.97 (1H, td, J=5.9, 2.9 Hz)、3.83-3.78 (1H, m)、3.38 (3H, s)、2.46-2.33 (3H, m)、1.97-1.87 (1H, m)、1.40 (9H, s)。

40

【0705】

段階B: tert-ブチル((3S)-5-メチル-7-((1-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート

【0706】

50

DMF (3.0 mL) 中 *tert*-ブチル ((3*S*)-5-メチル-4-オキソ-7-((5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート (100 mg、0.247 mmol)、MeI (0.0170 mL、0.271 mmol) と Cs₂CO₃ (161 mg、0.493 mmol) の混合物を 18 時間室温で攪拌した。水を用いて反応を中止した後、混合物を DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣を SiO₂ (DCM: MeOH = 20:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして *tert*-ブチル ((3*S*)-5-メチル-7-((1-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメート (30.0 mg、29%) 提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.06 (1H, d, J = 8.7 Hz)、6.71–6.68 (2H, m)、5.47 (1H, d, J = 4.1 Hz)、4.64 (1H, dd, J = 16.7, 7.5 Hz)、4.54–4.49 (1H, m)、4.13–4.03 (2H, m)、3.99–3.87 (2H, m)、3.38 (3H, s)、2.92 (3H, s)、2.60–2.51 (1H, m)、2.44–2.36 (1H, m)、2.31–2.24 (1H, m)、2.01–1.93 (1H, m)、1.40 (9H, s)。

10

【0707】

段階 C: (3*S*)-3-アミノ-5-メチル-7-((1-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライド

20

【0708】

表題化合物を *tert*-ブチル ((3*S*)-5-メチル-7-((1-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カーバメートを用いて実施例 15 (段階 B) と同様の方法で製造した。真空で濃縮した後、粗質生成物を精製することなく次の反応に使用した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.46 (3H, d, J = 4.6 Hz)、7.20 (1H, d, J = 9.1 Hz)、7.13 (1H, d, J = 2.7 Hz)、6.90 (1H, dd, J = 8.9, 3.0 Hz)、4.50 (1H, dd, J = 9.6, 7.8 Hz)、4.40–4.33 (1H, m)、4.28 (1H, t, J = 6.2 Hz)、4.20–4.17 (2H, m)、3.88 (1H, t, J = 4.1 Hz)、3.35 (3H, s)、3.17 (3H, s)、2.43–2.33 (1H, m)、2.26–2.20 (1H, m)、2.18–2.13 (1H, m)、1.86–1.81 (1H, m)。

30

【0709】

段階 D: 4-(3-フルオロベンジル)-N-((3*S*)-5-メチル-7-((1-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキサミド

【0710】

40

標題化合物を (3*S*)-3-アミノ-5-メチル-7-((1-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4(5H)-オンヒドロクロライドおよび 4-(3-フルオロベンジル)-1*H*-ピラゾールヒドロクロライド (中間体 6) を用いて実施例 15 (段階 C) と同様の方法で製造した。粗質生成物を SiO₂ (DCM: EtOAc = 15:1) 上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色フォームとして 4-(3-フルオロベンジル)-N-((3*S*)-5-メチル-7-((1-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキサミド (2つの段階の間 22%) を提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98–7.97 (1H, m)、7

50

． 88 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.25–7.23 (1H, m)、7.13 (1H, t, $J=4.6$ Hz)、7.00–6.85 (3H, m)、6.77–6.74 (2H, m)、4.90 (1H, dd, $J=18.8, 7.3$ Hz)、4.68–4.63 (1H, m)、4.26 (1H, dd, $J=11.2, 9.8$ Hz)、4.11–4.06 (1H, m)、4.01–3.97 (1H, m)、3.90 (1H, td, $J=8.6, 4.4$ Hz)、3.81 (2H, s)、3.42 (3H, s)、2.93 (3H, s)、2.59–2.53 (1H, m)、2.45–2.37 (1H, m)、2.32–2.22 (1H, m)、2.02–1.94 (1H, m)。LC-MS: $m/z=522.20$ [M+H]⁺。

【0711】

生物学的活性

細胞培養：

ヒト結腸癌腫細胞HT-29 (KCLB30038)、BV2マウス小グリア細胞 (細胞はKorea Prime Pharmacy CO., LTD. の選任研究員である Dr. Nak-Yun Sung から貰ったもの) およびヒト小グリア細胞のHMC3 (ATCCRCRL-3304TM)。HT-29細胞をRoswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640で成長させ、BV2細胞をダルベッコ修飾イーグル培地 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM) で増殖させ、HMC3細胞を10%ウシ胎児血清およびペニシリンとストレプトマイシンの1%混合物 (Gibco) が補足されたイーグル最小必須培地 (Minimum Essential Media Eagle, MEM) で成長させた。細胞を湿った5%CO₂大気で37℃で維持させた。

【0712】

RIPK1 活性に対する細胞ベースネクロプトーシス分析：

ネクロプトーシス細胞からRIPK1阻害剤の活性を測定するために、HT-29細胞を対照群DMSO、ヒトTNF α (Peprotech、米国ロキーヒル所在)、SM-164 (Biovision、米国カリフォルニア所在) およびパンカスパーゼ (pan-caspase) 阻害剤Z-VAD-FMK (Invivogen、米国サンディエゴ所在) によって処理した。細胞をZ-VAD-FMK 20 μ Mで前処理した。30分後、ヒトTNF α 10 ng/ml、SM-164 100 nMおよびRIPK1阻害剤 (0.0001、0.001、0.01、0.02、0.05、0.1、1、10 μ M) を24時間処理した。細胞生存力は、細胞計数キット8 (CCK-8) (Dong-in、韓国ソウル所在) により測定した。

【0713】

免疫ブロッティング：

HMC3細胞から阻害剤TNF α 誘導されたホスホ-RIPK1 (ser166) レベル、ホスホ-RIPK3レベル、およびホスホ-MLKLレベルに対するRIPK1阻害剤化合物の能力を測定することにより、前記化合物の生物学的活性を決定した。細胞をZ-VAD-FMK 20 μ Mで前処理した。30分後、ヒトTNF α 20 ng/ml、SM-164 100 nMおよびRIPK1阻害剤 (0.1、1、10 nM) を無血清培地下で7時間処理した。超音波処理器を使用しながら、25mM HEPES pH7.6、150 nM NaCl、1% NP40、1% ソジウムデオキシコレート、0.1% SDS、およびプロテアーゼ阻害剤混合物を含有する冷溶解緩衝剤 (Bimake、米国ヒューストン所在) を用いて細胞を溶解した。細胞を5分間15,000 rpm、4℃で遠心分離した。BCA分析 (Thermo Fisher Scientific、米国ウォルサム所在) を用いて溶解物 (上清) のタンパク質濃度を定量化した後、溶解物をLDSサンプル緩衝剤と混合し、70で10分間加熱した (Invitrogen、米国カリフォルニア所在)。ソジウムドデシルサルフェートポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) に続いてポリビニリデンジフルオリド (PVDF) 膜に電気伝達して抽出物を分離し、抗ホスホ-RIPK1抗体、抗ホスホ-RIPK3抗体および抗ホスホ

10

20

30

40

50

－MLKL抗体（Cell Signaling technology、米国ダンバース所在）およびβ-アクチン（Proteintech、米国ローズモント所在）に続いて抗ウサギに結合された西洋わさびペルオキシダーゼ（Cell Signaling technology、米国ダンバース所在）、抗マウスIgGを用いて探針し、Super Signal West duraキット（Pierce）を用いて示した。イメージ分析器（Imagequant、LAS500、GE Healthcare）に膜を置き、イメージ生成を許容するコンピュータ（software Image reader LAS 500）に接続した。

【0714】

炎症サイトカイン：

製造者のプロトコルに従って、PureLinkTMRNA miniキット（Thermo Fisher Scientific、米国ウォルサム所在）から全RNAを抽出して精製した。AccuPower CycleScript RT PreMix（dT20）（Bioneer、韓国大田所在）を用いて逆転写反応を行った。SimpliAmp Thermal Cycler（Applied Biosystems、米国カリフォルニア州カールスバッド所在）を用いてcDNAの合成を行い、RT-PCR条件は、12回サイクルで30秒間15℃、4分間42℃、30秒間55℃であり、熱非活性化は95℃で5分間行った。qPCRのために、SYBR Green PCR Master Mix（Thermo Fisher Scientific、米国ウォルサム所在）をQuantStudio3（Applied Biosystems、米国カリフォルニア州カールスバッド所在）で使用し、PCR条件は10分間95℃の後、15秒間95℃および30秒間60℃の40回サイクルであった。サイクル閾値（Ct）法を用いて相対的mRNAレベルを計算した。内部対照群としてGAPDHを使用した。この研究で使用したPCRプライマーが表1に示された。

【0715】

【表1】本研究に使用されたプライマー

【表1】

プライマー	種	配列	
TNF-α	マウス	フォワード	TGTAGCCCACGTCGTAGCAA
		リバーズ	AGGTACAACCCATCGGCTGG
IL-1β	マウス	フォワード	TGTGCAAGTGTCTGAAGCAGC
		リバーズ	TGGAAGCAGCCCTTCATCTT
IL-6	マウス	フォワード	CCACTTCACAAGTCGGAGGC
		リバーズ	GCCATTGCACAACCTCTTTTCTC
GAPDH	マウス	フォワード	TCACCACCATGGAGAAGGC
		リバーズ	GCTAAGCAGTTGGTGGTGCA

【0716】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

	細胞ベースRIPKI活性 A: 10nM未満 , B: 10~50 nM, C: 50nM超	
実施例	ネクロプトーシス	ホスホ -RIPK1 (Ser166)
1	B	B
2	A	A
3	B	B
4	B	A
5	A	A
6	A	A
7	B	-
8	C	-
9	B	-
10	A	-
11	A	A
12	B	B

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

13	B	-
14	B	B
15	A	A
16	A	A
17	B	-
18	A	A
19	A	A
20	A	A
21	A	A
22	A	A
23	A	A
24	A	A
25	A	A
26	A	A
27	A	A
28	A	A
29	A	A
30	A	A
31	A	A
32	A	-
33	B	-
34	A	A
35	A	A
36	A	A
37	A	A
38	A	A
39	A	A
40	A	A
41	A	A
42	B	B
43	A	A

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

44	A	A
45	A	A
46	B	A
47	A	A
48	A	A
49	A	A
50	A	A
51	A	A
52	A	-
53	A	A
54	B	B
55	A	A
56	A	A
57	A	A
58	A	A
59	A	A
60	A	A
61	A	A
62	A	A
63	A	A
64	B	B
65	A	A
66	A	A
67	A	A
68	A	A
69	A	A
70	A	A
71	A	A

10

20

30

40

【産業上の利用可能性】

【0717】

本発明は、RIPK1に関連する様々な疾患または障害の予防および／または治療のための薬剤学的組成物を開発するために使用されることができる。

【配列表】

2024545552000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/013926

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 413/14(2006.01); C07D 413/12(2006.01); C07D 491/107(2006.01); C07D 417/14(2006.01); A61K 31/553(2006.01); A61P 29/00(2006.01); A61P 25/28(2006.01); A61P 35/00(2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 413/14(2006.01); A61K 31/55(2006.01); A61K 31/551(2006.01); C07D 403/12(2006.01); C07D 413/12(2006.01); C07D 417/12(2006.01); C07D 498/04(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal), STN(Registry, Caplus) & Keywords: RIPK1, inhibitor, fused ring heteroaryl, treatment, cancer		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2021-029632 A1 (BISICHEM CO., LTD.) 18 February 2021 (2021-02-18) claims 1, 4, 8; paragraphs [48], [485]-[488]; example 20	1,4-9 2,3
Y	WO 2017-136727 A2 (DENALI THERAPEUTICS INC.) 10 August 2017 (2017-08-10) claims 1-3, 19, 20; paragraph [0287]	2,3
X	WO 2016-027253 A1 (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 25 February 2016 (2016-02-25) abstract; claims 1-4, 9, 15	1,4-9
A	HARRIS, P. A. et al., "Discovery of a first-in-class receptor interacting protein 1 (RIP1) kinase specific clinical candidate (GSK2982772) for the treatment of inflammatory diseases", J. Med. Chem., 2017, Vol. 60, pp. 1247-1261 the entire document	1-9
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 January 2023		Date of mailing of the international search report 13 January 2023
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer MIN, In Gyou Telephone No. +82-42-481-3326

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

International application No.

PCT/KR2022/013926

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 109134448 A (XIANGYA HOSPITAL CENTRAL SOUTH UNIVERSITY) 04 January 2019 (2019-01-04) the entire document	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/013926

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/013926

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **10-13**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 10-13 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy (PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv)).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/013926

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021-029632	A1	18 February 2021	AU	2020-331330	A1	24 February 2022
				CA	3150465	A1	18 February 2021
				CN	114206861	A	18 March 2022
				EP	4010340	A1	15 June 2022
				IL	290367	A	01 April 2022
				JP	2022-544341	A	17 October 2022
				KR	10-2022-0044330	A	07 April 2022
				US	2021-0040115	A1	11 February 2021
WO	2017-136727	A2	10 August 2017	AR	107537	A1	09 May 2018
				AU	2017-213628	A1	23 August 2018
				BR	112018015410	A2	18 December 2018
				CA	3012832	A1	10 August 2017
				CL	2018002081	A1	14 December 2018
				CN	109071504	A	21 December 2018
				CO	2018008707	A2	31 August 2018
				CR	20180413	A	04 December 2018
				CU	20180079	A7	04 March 2019
				DO	P2018000175	A	15 October 2018
				EA	201891620	A1	28 February 2019
				EC	SP18066138	A	30 September 2018
				EP	3414239	A2	19 December 2018
				IL	260674	A	20 September 2018
				JP	2019-508407	A	28 March 2019
				KR	10-2018-0114910	A	19 October 2018
				MA	44007	A	19 December 2018
				MX	2018009448	A	21 November 2018
				PH	12018501583	A1	08 April 2019
				SG	10201913587	A	27 February 2020
				TN	2018000276	A1	16 January 2020
				TW	201730160	A	01 September 2017
				US	2017-0226127	A1	10 August 2017
				WO	2017-136727	A3	08 September 2017
WO	2016-027253	A1	25 February 2016	AU	2015-304851	A1	23 February 2017
				BR	112017003546	A2	05 December 2017
				CA	2958645	A1	25 February 2016
				CN	106573006	A	19 April 2017
				EP	3182974	A1	28 June 2017
				JP	2017-524028	A	24 August 2017
				KR	10-2017-0042595	A	19 April 2017
				RU	2017109122	A	21 September 2018
				US	2017-0266199	A1	21 September 2017
CN	109134448	A	04 January 2019	CN	109134448	B	27 November 2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 K	31/553	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 K	31/553	
C 0 7 F	7/18	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
			A 6 1 P	35/04	Z N A
			C 0 7 F	7/18	U

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 ソ, ジョンボブ
大韓民国 キョンギード 1 3 4 8 6、ソンナムーシ、プンダング、パンギョーロ 2 5 5 ボン
ギル、7 4、サード フロアー
- (72)発明者 ハン, チョルキュ
大韓民国 キョンギード 1 3 4 8 6、ソンナムーシ、プンダング、パンギョーロ 2 5 5 ボン
ギル、7 4、サード フロアー
- (72)発明者 ユン, チョルフアン
大韓民国 キョンギード 1 3 4 8 6、ソンナムーシ、プンダング、パンギョーロ 2 5 5 ボン
ギル、7 4、サード フロアー
- (72)発明者 ヤン, インホ
大韓民国 キョンギード 1 3 4 8 6、ソンナムーシ、プンダング、パンギョーロ 2 5 5 ボン
ギル、7 4、サード フロアー
- (72)発明者 キム, ジニョン
大韓民国 キョンギード 1 3 4 8 6、ソンナムーシ、プンダング、パンギョーロ 2 5 5 ボン
ギル、7 4、サード フロアー
- (72)発明者 パク, キテ
大韓民国 キョンギード 1 3 4 8 6、ソンナムーシ、プンダング、パンギョーロ 2 5 5 ボン
ギル、7 4、サード フロアー
- (72)発明者 キム, ソンジュ
大韓民国 キョンギード 1 3 4 8 6、ソンナムーシ、プンダング、パンギョーロ 2 5 5 ボン
ギル、7 4、サード フロアー
- (72)発明者 ジョン, ヒジン

- 大韓民国 キョンギード 1 3 4 8 6、ソンナムーシ、プンダング、パンギョーロ 2 5 5 ボン
ギル、7 4、サード フロアー
- (72)発明者 カン, ホンジュン
大韓民国 キョンギード 1 3 4 8 6、ソンナムーシ、プンダング、パンギョーロ 2 5 5 ボン
ギル、7 4、サード フロアー
- (72)発明者 ジョン, セウン
大韓民国 キョンギード 1 3 4 8 6、ソンナムーシ、プンダング、パンギョーロ 2 5 5 ボン
ギル、7 4、サード フロアー
- (72)発明者 キム, ミンハ
大韓民国 キョンギード 1 3 4 8 6、ソンナムーシ、プンダング、パンギョーロ 2 5 5 ボン
ギル、7 4、サード フロアー
- (72)発明者 キム, ナムヒ
大韓民国 キョンギード 1 3 4 8 6、ソンナムーシ、プンダング、パンギョーロ 2 5 5 ボン
ギル、7 4、サード フロアー
- (72)発明者 チェ, ソンミン
大韓民国 キョンギード 1 3 4 8 6、ソンナムーシ、プンダング、パンギョーロ 2 5 5 ボン
ギル、7 4、サード フロアー
- (72)発明者 ミン, ジエ
大韓民国 キョンギード 1 3 4 8 6、ソンナムーシ、プンダング、パンギョーロ 2 5 5 ボン
ギル、7 4、サード フロアー
- (72)発明者 クウォン, ヨンウン
大韓民国 キョンギード 1 3 4 8 6、ソンナムーシ、プンダング、パンギョーロ 2 5 5 ボン
ギル、7 4、サード フロアー
- (72)発明者 ハン, サンベ
大韓民国 キョンギード 1 3 4 8 6、ソンナムーシ、プンダング、パンギョーロ 2 5 5 ボン
ギル、7 4、サード フロアー
- F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC75 CB22 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10
GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA20 ZA22 ZA33 ZA36
ZA45 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB11 ZB15 ZB26
ZB27 ZC20
4H049 VN01 VP01 VQ73 VR23 VR41 VU06